Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

Das Verhalten von Substraten und Metaboliten des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels nach intravenöser Heparinbelastung bei Normalpersonen, Adipösen und Hyperlipämikern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ellen Tanza, geb. Thorandt
aus Leipzig

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0026

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

Das Verhalten von Substraten und Metaboliten des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels nach intravenöser Heparinbelastung bei Normalpersonen, Adipösen und Hyperlipämikern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ellen Tanza, geb. Thorandt
aus Leipzig

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Eggstein
2. Berichterstatter: Professor Dr. H.E. Bock

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG · Tübingen

Die vorliegende Dissertation entstand auf Anregung von Herrn Professor Dr. M. Eggstein. Ihm bin ich für die wertvollen Anregungen und die vielfältige Betreuung bei der Durchführung der Arbeit sehr zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. H. E. Bock, dem Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes.

I n h a l t

I. Einleitung und Problemstellung 5

1. Grundsätzliches zum Fettstoffwechsel 5

2. Die Ketonkörper 6

3. Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels ... 7

4. Beziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel 8

5. Heparin und seine Wirkungsweise 9

6. Der Kohlenhydrat-Fettstoffwechsel-Zyklus bei Adipösen und Hyperlipämikern 10

7. Problemstellung 11

II. Versuchsanordnung und Methodik 12

1. Versuchsbedingungen und Versuchsanordnung ... 12

2. Bestimmungsmethoden 16

3. Statistische Auswertung 20

III. Ergebnisse 22

1. Substrate und Metaboliten des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels nach Heparinbelastung bei Stoffwechselgesunden 22

2. Substrate und Metaboliten des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels nach Heparinbelastung bei Adipösen 24

3. Substrate und Metaboliten des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels nach Heparinbelastung bei Hyperlipämikern 26

IV. Diskussion 58

1. Veränderungen bei Stoffwechselgesunden 58

2. Unterschiede im Verhalten von Stoffwechselgesunden und Adipösen 60

3. Unterschiede im Verhalten von Stoffwechselgesunden und Hyperlipämikern 63

V. Zusammenfassung 66

VI. Literaturverzeichnis 67

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1.1 Grundsätzliches zum Fettstoffwechsel

Die Resorption der Fette beginnt mit ihrer Hydrolyse und Emulgierung im Dünndarm. Es entsteht ein Gemisch aus Mono- und Diglyceriden sowie freien Fettsäuren, das von den Mucosazellen aufgenommen wird und hier zum Teil zu Triglyceriden und Phosphatiden resynthetisiert wird. Resorbiertes Glycerin und niedermolekulare Fettsäuren (C_8 - C_{12}) gehen unverändert durch die Darmwand und gelangen unter Umgehung des großen Kreislaufs direkt in das Pfortadersystem zur Leber.

Die Plasmalipide setzen sich aus Triglyceriden, Cholesterin (verestert und unverestert), Phosphatiden und der Fraktion der unveresterten Fettsäuren zusammen. Triglyceride und Phosphatide werden als Chylomikronen in Lymphe und Plasma transportiert; dabei sind die hydrophoben Triglyceride mittels der Phosphatide mit den hydrophilen Eiweißkörpern verknüpft. Transporteiweiße für Triglyceride sind α - und β - Globuline.

Durch die Lipoproteidlipase, ein Ferment in Form eines Enzym-Substratkomplexes, erfolgt eine stufenweise Aufgliederung der Triglyceride in Di-, Monoglyceride und freie Fettsäuren (25). Letztere werden sofort vom Albumin gebunden, da sie sonst mit den Alkalisalzen des Blutes Seifen bilden würden. Die Lipoproteidlipase wird durch Heparin aktiviert (25).

Die Halbwertszeit der freien Fettsäuren im Plasma beträgt nur 2 Minuten (19, 27); sie dienen entweder dem Herz- und Skelettmuskel direkt als Energielieferant, oder sie werden im Fettgewebe mit α- Glycerophosphat zu Triglyceriden resynthetisiert.

Das bei der Lipolyse frei werdende Glycerin verschwindet mit einer Halbwertszeit von 2 Minuten aus dem Blutstrom (34).

Es wird in der Leber oxydativ abgebaut oder mittels Glycerokinase als α-Glycerophosphat zur Synthese verwendet (42).

Im Fettgewebe findet ein lebhafter Umbau des Speicherfettes statt; geregelt wird die Fettmobilisation oder -ablagerung durch Insulin und die Hormone des Hypophysenvorderlappens.

Außerdem ist auch das Fettgewebe, nicht allein die Leber, zur Fettsäuresynthese fähig, zwischen beiden findet ein ständiger Austausch von Lipiden statt. Ein Teil der von der Leber gebildeten Fette wird in die Fettdepots eingelagert, umgekehrt strömen aus dem Fettgewebe stammende Fettsäuren der Leber zu, wo sie entsprechend des Energiebedarfs vollständig verbrannt oder für die Synthese anderer Körperbausteine verwendet werden.

1.2 Die Ketonkörper

Normalerweise ist der Ketonkörperspiegel im Plasma gering (2,5 mg %). Die Diabetes mellitus, im Hungerzustand oder speziell bei Kohlenhydratmangel nimmt er zu und kann lebensbedrohliche Ausmaße erreichen, nämlich dann, wenn der p_H-Wert des Blutes so weit absinkt, daß Fermentreaktionen nicht mehr ablaufen können.

Die Ketonkörper entstehen durch sekundäre Zusammenlagerung von Acetyl - Coenzym A. Lynen gibt einen Weg in der Leber an, wonach freie Acetessigsäure aus Acetoacetat-Coenzym A und Acetyl-Coenzym A gebildet wird (28). Ursache für die Blutketose ist im Überschuß anfallendes Acetyl-Coenzym A, was durch beschleunigten Fettsäureabbau, durch gebremste Fettsäuresynthese oder durch einen Mangel an Oxalessigsäure bei behinderter Glukoseutilisation bewirkt werden kann. Acetessigsäure wird durch β -Hydroxybutyratdehydrogenase, ein sessiles Mitochondrienenzym, mit Hilfe von $NADH_2$ zu β -Hydroxybuttersäure reduziert. Bei dieser Gleichgewichtsreaktion überwiegt die Bildung von β -Hydroxybutyrat.

Verbrannt werden die beiden C_4-Säuren in der Muskulatur. Es wird durch die 3-Ketoacid-CoA-Transferase im Austausch mit Succinyl-Coenzym A aus dem Zitronensäurezyklus Acetoacetyl-CoA gebildet, dieses wird durch eine spezifische Thiolase zu Acetyl-Coenzym A und Essigsäure abgebaut und gewinnt somit wieder Anschluß an den Krebs-Zyklus (11, 43).

1.3 Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels

Pyruvat und Lactat sind die Zwischenprodukte der Glykolyse, die im Blut nachgewiesen werden können. Sie sind die Endprodukte des im Cytoplasma stattfindenden anaeroben Abbaus der Glucose. Über Pyruvat münden die Kohlenhydrate und eine Reihe von Aminosäuren in die oxydative Phase des Glucoseabbaus ein, die in den Mitochondrien lokalisiert ist.

Unter anaeroben Bedingungen wird Pyruvat mit Hilfe der Lactatdehydrogenase durch $NADH_2$ zu Lactat hydriert; überwiegt unter aeroben Bedingungen NAD,verschiebt sich das Gleichgewicht wieder zu Gunsten der Brenztraubensäure.

Der Nüchtern-Ruhe-Blutspiegel für Lactat liegt bei (M $\pm$ s) 781 $\pm$ 188 uMol/l = 0,7 mg/100 ml, für Pyruvat bei 68,3 $\pm$ 28,3 uMol/l = 0,6 mg/100 ml, die molaren Konzentrationen verhalten sich wie 13,6 $\pm$ 4,8 : 1 (17).

Bei Umkehrung der Glykolyse werden beide C_3 - Säuren die wichtigsten Bausteine für die Gluconeogenese in der Leber.

Die Bestimmung des Blutzuckers sollte in unserer Versuchsreihe zur Orientierung dienen, da ein bestimmter Glucosespiegel im Blut für die Funktion der Organe entscheidend ist. Er wird auf 60 - 100 mg/100 ml einreguliert. Diese Konstanz ist das Ergebnis eines komplizierten Wechselspiels zwischen Leber, Hormonen und Nervensystem.

1.4 Beziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel

Nach Stetten und Boxer (37) sollen 30 % der zugeführten Glucose in Fett umgewandelt werden. Substrate für die Lipogenese sind die Metaboliten des Glucoseabbaus α -Glycerophosphat und Acetyl-Coenzym A unter Mitwirkung von NADPH (36).

Die freien Fettsäuren des Blutplasmas sinken nach oraler und intravenöser Kohlenhydratzufuhr, ihre Mobilisation aus dem Fettgewebe wird durch Kohlenhydrat gehemmt, die Triglyceride fallen noch stärker ab als die unveresterten Fettsäuren (17).

Umgekehrt erfolgt nach oraler Fettzufuhr ein Anstieg der Neutralfette und der albumingebundenen Fettsäuren, während die Metaboliten des Glucoseabbaus, Lactat und Pyruvat, abfallen (14, 15). Randle spricht von einem Glucose - Fettsäure - Zyklus, dessen Grundlage also eine Einschränkung der Kohlenhydratmetabolisierung im Gewebe ist wenn aus Muskel und Fettgewebstriglyceriden vermehrt freie Fettsäuren für die Oxydation zur Verfügung stehen, und umgekehrt kommt es zu einer Hemmung des Fettsäureflusses aus dem Fettgewebe und zu einer Abnahme der Ketonkörper wenn der Blutzuckerspiegel erhöht und damit die Glucoseaufnahme ins Fettgewebe gesteigert ist (30/2).

Durch diesen Mechanismus soll erreicht werden, daß trotz schubweiser Nahrungsaufnahme ein möglichst konstanter Blutzuckerspiegel aufrecht erhalten werden kann.

Beeinflußt wird dieser Zyklus durch Insulin (9), das die Glucoseaufnahme ins Gewebe vergrößert, die Freisetzung von freien Fettsäuren und damit den Fettabbau hemmt und die Fettsäuresynthese fördert (30).

Gegenspieler von Insulin ist das Wachstumshormon der Hypophyse, es steigert die Fettsäureoxydation und bewirkt damit eine Einschmelzung der Fettdepots, ferner ACTH, die Glucocorticoide

und das Glukagon der A-Zellen des Pankreas, die die Lipogenese hemmen (35). Im Hunger und bei Kohlenhydratmangel, z.B. bei diabetischer Stoffwechsellage, kann der Mechanismus gleichfalls beeinträchtigt werden. Die Enzyme des Fettsäurecyclus werden aktiviert, Glycerin und freie Fettsäuren steigen als Zeichen einer Neutralfettmobilisierung an, in der Leber ist eine erhöhte Coenzym-A-Konzentration nachzuweisen, vermehrt Acetyl-Coenzym A fällt an und die Ketonkörper nehmen zu. Die Glucosephosphorylierung im Muskel wird eingeschränkt, ebenso die Pyruvatoxydation (8).

1.5 Heparin und seine Wirkungsweise

Die oben angeführten Beziehungen zwischen Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel sollen bei einem vermehrten endogenen Fettangebot, hervorgerufen durch intravenöse Heparinzufuhr, untersucht werden.

Heparin ist ein saures Mucopolysaccharid. Es wurde 1916 von Mc Lean und Howell aus der Leber und Lunge isoliert. Es besteht aus Glucosamin, Uronsäure und Sulfat, seine chemische Struktur ist noch nicht endgültig geklärt. Heparin wurde in den Granula der Mastzellen gefunden, wahrscheinlich ist es auch in den basophilen Granulocyten enthalten.

Es hemmt die Blutgerinnung, in dem es die Bildung des Thrombins aus Prothrombin und des Fibrins aus Fibrinogen verhindert.

Eine weitere Wirkung ist die Aktivierung der Lipoproteid-Lipase, wodurch eine Klärung, also eine Beseitigung der milchigen Trübung des Plasmas, der postprandialen Lipämie erreicht wird. Im Verlauf der intravasalen Lipolyse fallen die Triglyceride im Plasma ab, das freie Glycerin und die unveresterten Fettsäuren nehmen zu.

Durch Zufuhr von Heparin läßt sich also eine zunehmende Meta-

bolisierung der Blutfette und damit eine Energieüberschußsituation erreichen (15).

1.6 Der Kohlenhydrat-Fettstoffwechsel-Zyklus bei Adipösen und Hyperlipämikern

In der vorliegenden Arbeit soll das geschilderte Wechselspiel im Intermediärstoffwechsel außerdem bei adipösen Personen untersucht werden.

Es ist verständlich, daß bei dieser komplizierten Regulation mannigfaltige Störungen möglich sind (32).

Eine übermäßige Fettdeponierung kann bedingt sein durch

1. ein Mißverhältnis zwischen Zufuhr und Abgabe von Energie
2. eine primäre Störung im Zwischenhirn-Hypophysen-Gebiet, was tierexperimentell bestätigt wurde, oder sekundär durch eine Funktionsstörung der innersekretorischen Organe.
3. eine genetische, rezessiv vererbbare Veränderung
4. durch eine echte Regulationsstörung, die den Kohlenhydratstoffwechsel oder den Fettstoffwechsel betreffen kann.

Hales und Randle (30, 21) sprechen von einem sog. Fettsäuresyndrom; eine primäre Fettstoffwechselstörung könne zu vermehrter Freisetzung von freien Fettsäuren führen, diese setzen die Insulinempfindlichkeit herab, der Blutzuckerspiegel steigt an, damit reaktiv die Insulininkretion, die ihrerseits die Triglyceridsynthese steigert. Nach Randle (30) ziehen die Muskelzellen eher die freien Fettsäuren zum Energiegewinn heran, die Glucose dagegen strömt ins Fettgewebe, für das die Insulinresistenz keine Geltung hat.

Diese Störung könnte für den Altersdiabetes zutreffen, der in 50 % mit Adipositas einhergeht (10).

Schließlich haben wir orientierende Untersuchungen bei einigen Patienten mit essentieller Hyperlipämie durchgeführt. Nach Eggstein (17) liegt bei dieser Krankheit kein Mangel an Lipoproteidlipase vor, die in vitro Lipolyse erfährt durch das überschüssige Substratangebot eine Hemmung.

Die Ursache für dieses Krankheitsbild ist noch nicht geklärt.

1.7 Problemstellung

Aus den oben beschriebenen Wechselbeziehungen zwischen Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel ergibt sich die Problemstellung für die vorliegende Arbeit.

Wir gingen folgenden ungeklärten Fragen nach:

1. Welche Beziehungen ergeben sich nach einem vermehrten endogenen Fettangebot zwischen den Triglyceriden und ihren Metaboliten, den freien Fettsäuren und dem freien Glycerin einerseits, den Ketonkörpern Acetessigsäure und β -Hydroxybuttersäure und dem Blutzucker und seinen Abbau-Produkten Pyruvat und Lactat andererseits?
2. Lassen sich bei einer endogenen Fettbelastung Unterschiede in der Regulation des Intermediärstoffwechsels bei Adipösen und Stoffwechselgesunden feststellen, die für einen gestörten Fettstoffwechsel bei den Fettsüchtigen sprechen könnten?
3. Wie reagieren Personen mit einem bereits erhöhten Blutfettspiegel auf eine endogene Fettbelastung?

II. VERSUCHSANORDNUNG UND METHODIK

2.1 Versuchspersonen, Versuchsbedingungen und Versuchsanordnung

Zur Klärung dieser Fragen wurden zunächst Untersuchungen an 13 stoffwechselgesunden Personen durchgeführt. Das Kollektiv setzte sich teils aus Studenten, teils aus ausgewählten stoffwechselgesunden Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, deren akutes Krankheitsgeschehen bereits abgelaufen war, zusammen.

Der Frage des Einflusses der Adipositas wurde an einem Krankengut von 9 Patienten nachgegangen. Dabei wurde gefordert, daß das Körpergewicht mindestens 40 % über dem Idealgewicht und 20 % über dem Durchschnittsgewicht lag, das nach Größe und Alter ermittelt wurde (12). Im Mittel hatten die Probanden ein um 72 % erhöhtes Idealgewicht und ein um 45 % erhöhtes Durchschnittsgewicht. Eine sonstige Stoffwechselkrankheit und insbesondere ein manifester Diabetes konnte ausgeschlossen werden.

Weiterhin wurden Untersuchungen an 5 Patienten vorgenommen, bei denen anamnestisch eines essentielle Hyperlipämie, bzw. Hypercholesterinämie gefunden worden war.

In Tabelle 1 a - c geben wir einen Überblick über unser Untersuchungskollektiv.

Voraussetzung bei allen Versuchen waren folgende Bedingungen:

1. eine mindestens 10-stündige Schlaf- und Ruhezeit,
2. eine 12-stündige Nahrungs- und Bewegungskarenz vor Beginn des Versuches,
3. konsequente Bettruhe, sowie Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz auch während des Versuches.

Überblick über das Untersuchungskollektiv

Name	Ge-schl.	Al-ter	Diagnose	Größe cm	Körper-Gewicht kg	Soll-Gewicht kg	Heparin dosis E
K. H.	m.	25	gesund	179	67	74,8	5.000
Th.E.	w.	25	gesund	170	55	61,6	4.500
Th.W.	m.	23	gesund	180	68	72,8	5.000
D. J.	w.	22	gesund	172	60	61,2	4.500
F. H.	w.	31	Migräne	160	49	58,5	4.000
St.K.	m.	30	partieller AV-Block	165	65	67,5	4.500
L.Ch.	w.	21	Pleuritis exsud.	158	50,5	52,4	4.000
St.M.	w.	59	Zust.nach Cholecystekt.	155	47	60,4	4.000
M. R.	W.	53	Gastritis	154	51	59,8	4.000
F. J.	m.	66	spast. Bronchitis	170	70	72,0	5.000
M. A.	w.	44	behandelte Perniciosa	165	70	64,8	5.000
H. J.	w.	34	renale Hypertonie	160	70	58,8	5.000
G. F.	w.	55	renale Hypertonie	150	63	57,5	4.500

Tabelle 1 a : Stoffwechselgesunde

Name	Geschl.	Alter	Diagnose	Gr. cm	Körper-Gewicht kg	Soll-Gewicht kg	Ideal-Gewicht kg	Heparin-dosis E
D.H.	w.	50	Adipositas labile Hypertonie	160	103	63,5	52,6	5.400
V.S.	w.	54	Adipositas essentielle Hypertonie	150	85	57,7	47,2	5.000
G.M.	w.	67	Reticulosarkom	166	103	68,2	56,6	5.600
L.E.	w.	56	Adipositas Pleuritis exsudativa	162	80	64,0	53,9	5.000
B.M.	w.	40	Adipositas	153	100	57,9	48,9	5.400
P.M.	w.	41	Adipositas Pruritus	168	90	66,9	58,1	5.400
H.H.	w.	60	Adipositas labile Hypertonie	178	133	74,6	65,2	6.500
Z.J.	w.	53	Zustand nach Cholecystekt.	160	75	63,5	52,6	4.700
S.M.	w.	53	Adipositas Cholangitis	161	75,4	64,0	53,2	4.700

Tabelle 1 b: Übergewichtige Patienten

Name	Ge-schl.	Al-ter	Diagnose	Größe cm	Körper-Gewicht kg	Soll-Gewicht kg	Heparin dosis E
K. M.	W.	55	Diab.mell.	153	68	59	4.500
N. H.	m.	29	essentielle Hyperlipämie	180	66	75,5	5.000
St.A.	m.	39	Hyperlipämie	165	64	67,5	5.000
F. E.	m.	30	Hyperlipämie	178	77	77	5.200
F. W.	m.		Hypercholesterinämie	168	75	67,3	5.000

Tabelle 1 c: Hyperlipämische Patienten

Sämtliche Blutentnahmen erfolgten aus ungestauter Vene, da nachgewiesen wurde, daß bereits der Einfluß der Venenstauung genügt, um die Lactat- und Pyruvatwerte signifikant zu verändern.

Im Abstand von 10 Minuten wurden 2 Blutproben zur Bestimmung der Ausgangswerte entnommen. Anschließend injizierten wir den Versuchspersonen 2700 E Heparin (Liquemin-Roche) pro Quadratmeter Körperoberfläche in die Vena cubitalis. Als Bezugsgröße wurde die Körperoberfläche deshalb gewählt, weil sie dem Energieumsatz eher proportional ist als das Körpergewicht (31).

10, 20, 30, 45 und 60 Minuten nach der Injektion wurden erneut Blutproben abgenommen.

Im Vollblut bestimmten wir Lactat, Pyruvat, β-Hydroxybutyrat, und Acetacetat. Das Blut wurde unmittelbar nach der

Entnahme mit eisgekühlter Perchlorsäure enteiweißt, um weitere enzymatische Reaktionen zu unterbinden.

Gesamtglycerin und freies Glycerin (zur Berechnung der Triglyceride), freie und veresterte Fettsäuren wurden in hämolysefreiem Serum bestimmt, das bis zur Untersuchung im Eisbad aufbewahrt wurde.

Der Blutzucker wurde im Autoanalyzer (Fa. Technicon) aus mit NaF versetztem Venenblut über Kaliumferricyanidreduktion bestimmt.

Für alle Werte wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

2.2 Bestimmungsmethoden

2.2.1 Triglyceride im Serum

Triglyceride wurden über die enzymatische Bestimmung von freiem und gesamten Glycerin nach Eggstein und Kreutz (17) berechnet. Sie ergeben sich aus der Differenz

Gesamtglycerin minus freies Glycerin.

Bei dem Nachweis wird Glycerin mittels Glycerokinase und ATP und L (-) Glycerin-1-Phosphat und ADP umgewandelt. Das in stöchiometrischen Mengen entstandene ADP wird mit Phosphoenolpyruvat durch Pyruvatkinase in ATP umgewandelt. Das außerdem entstandene Pyruvat reagiert mit NADH undLDH unter Bildung von Lactat und NAD^+. Die durch die Oxydation von NADH verursachte Extinktionsabnahme dient als Meßgröße. Sie entspricht dem vorhandenen freien Glycerin im Serum. Das Gesamtglycerin wird auf gleiche Weise nach Hydrolyse mit alkoholischer Kalilauge bestimmt.

Während der Vorinkubation müssen das im Serum vorhandene Pyruvat und das in der verwendeten ATP-Lösung enthaltene ADP unter Oxydation von NADH umgesetzt werden. Zu beachten ist,

daß NADH dadurch nicht so weit vermindert wird, daß es für den Reaktionsablauf limitierend wird. Unter Umständen muß eine kleine Menge NADH nachgegeben werden.

Die Normalwerte für freies Glycerin liegen bei 0,09 mMol/l, für Gesamtglycerin bei 0,43 - 2,8 mMol/l und für die Triglyceride bei 0,33 - 1,37 - 2,67 mMol/l (14).

2.2.2 Freie Fettsäuren im Serum

Freie Fettsäuren wurden nach dem von Dole (13) angegebenen Extraktionsverfahren und der von Albrink (1) beschriebenen Titrationsmethode bestimmt.

Die albumingebundenen Fettsäuren werden in einem Einphasensystem mit Isopropylalkohol und Heptan extrahiert. Nach Zugabe von Heptan und Wasser wird eine Zweiphasenbildung erreicht, in der Heptan die Oberphase ist und die freien Fettsäuren enthält.

Störfaktoren sind organische und anorganische Säuren wie α-Ketoglutarsäure, Brenztraubensäure, Indolessigsäure, β-Hydroxybuttersäure. Ihr Anteil macht weniger als 2 Prozent aus.

Ein Teil der Heptanphase wird mit Indikatorlösung versetzt und mitLauge unter Stickstoffstrom titriert.

Die Normalwerte für Nüchternpersonen liegen zwischen 315 und 1210 uÄqu./l.

2.2.3 Veresterte Fettsäuren im Serum

Der Nachweis veresterter Fettsäuren erfolgte mit der von Eggstein (15 b, 17 a) angegebenen Mikromethode. Sie beruht auf folgendem Prinzip: Esterfettsäuren werden durch Hydroxylammoniumchlorid in wasserfreiem alkalischen Milieu in Hydroxamsäuren überführt;diese geben mit Fe^{+++}-Salzen eine Rotfär-

bung, die photometrisch gemessen wird.

Die Normalwerte betragen für jugendliche Erwachsene 321 ± 58 (M ± 2s) mg%, für Ältere 369 ± 56 mg%.

2.2.4 Ketonkörper im Blut

Acetacetat und β-Hydroxybutyrat bestimmten wir enzymatisch mit β-Hydroxybuttersäuredehydrogenase nach einer Modifikation der von Williamson, Mellanby und Krebs (43) beschriebenen Methode.

Dafür wurden 0,5 bzw. 0,4 ml Blut, das zuvor mit Perchlorsäure enteiweißt worden war, benötigt.

Die Extinktionsänderung, hervorgerufen durch Verbrauch bzw. Entstehung von NADH wurde bei 366 mμ fortlaufend registriert. Um störende Hydroxysäuren zu beseitigen, wurde 2 Stunden nach LDH-, MDH-, NADH- (bzw. NAD^+-) und Hydrazinzugabe vorinkubiert. Normalwerte nach Eggstein:

Acetacetat:	31,2 ± 11,5 uMol/l Vollblut
β-Hydroxybutyrat:	87,5 ± 50,6 uMol/l Vollblut

2.2.5 Pyruvat und Lactat im Blut

Zum Nachweis der Pyruvatkonzentration im Blut modifizierten wir die von Bücher, Lamprecht und Thorn (3, 6, 7, 26, 39) angegebenen Methoden nach folgendem Prinzip:

Lactatdehydrogenase katalysiert die wasserstoffübertragende Reaktion

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + H^+ \longleftrightarrow \text{Lactat} + NAD^+$$

Das Gleichgewicht liegt auf der Seite von Lactat und NAD^+. Bei erhöhter Wasserstoffionenkonzentration und einem Überschuß an NADH wird Pyruvat quantitativ in Lactat überführt. Die durch NADH-Oxydation verursachte Extinktionsabnahme

dient als Meßgröße, sie entspricht in stöchiometrischem Verhältnis dem Pyruvat.

Wir benötigten für eine Untersuchung 0,5 ml Venenblut, das mit 1 ml 0,6 M Perchlorsäure enteiweißt wurde.

0,6 ml vom Überstand wurden mit 0,4 ml Phosphatpuffer (1,1, M K_2HPO_4) versetzt, 10 Minuten im Eisbad aufbewahrt, der Niederschlag von ausgefallenem Kaliumperchlorat abzentrifugiert und der auf p_H 7 gepufferte Überstand nach Temperieren auf 25° zum optischen Test eingesetzt.

In eine MT - 4 - Küvette wurde nacheinander pipettiert:

0,7 ml gepufferter Überstand
0,02 ml NADH (3×10^{-3} M)

Die Extinktion E_1 wurde bei 366 mu am Photometer Eppendorf "Schreiber" bestimmt. Nach Zugabe von

0,02 ml LDH (2 mg Enzymprotein/ml)

wurde die Extinktion E_2 registriert.

$E_1 - E_2$ ergibt die durch Pyruvat hervorgerufene Extinktionsänderung Δ E.

Zur Berechnung ergibt sich unter Berücksichtigung des molaren Extinktionskoeffizienten für NADH bei λ = 366 mu und der durch Enteiweißung und Neutralisation eingetretenen Verdünnung ein Endfaktor von 0,759 für mMol Pyruvat/l.

Nach Angaben von Scholz, Bücher, Lampen und Hohorst (3, 23) untersuchten wir die Lactatkonzentration im Blut.

L-Lactat und NAD^+ werden, katalysiert durch Lactatdehydrogenase, in Pyruvat und NADH + H^+ überführt. Da das Gleichgewicht der Reaktion weit auf der Seite von Lactat und NAD^+ liegt, muß NAD^+ im Überschuß zugegeben, das gebildete Pyruvat durch Hydrazin abgefangen werden und die Reaktion im alkalischen Milieu ablaufen. Unter diesen Bedingungen wird

Lactat quantitativ in Pyruvat und NAD^+ in stöchiometrischem Verhältnis zu NADH umgewandelt, letzteres dient als Meßgröße.

0,1 ml des auf analoge Weise gewonnenen Perchlorsäureextraktes wurde mit 1 ml Hydrazinglycinpuffer (1 M Glycin, 0,4 M Hydrazin, p_H = 9,5), mit 0,02 ml LDH (2 mg Enzymprotein/ml) und mit 0,1 ml NAD (0,027 M) versetzt und 1 Stunde im Wasserbad bei 25° inkubiert. Anschließend konnte die Extinktion im Photometer bei 366 mu gegen einen Blindwert, bei dem die zu testende Probe durch 0,1 ml verdünnter Perchlorsäure ersetzt worden war, abgelesen werden.

Die durch Lactat hervorgerufene Extinktionsänderung Δ E ergibt sich aus der Differenz der Extinktion des Leerwertes und des Meßwertes.

Der auf analoge Weise errechnete Endfaktor für mMol Lactat/l beträgt 10,532.

2.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurden

M = Mittelwert
σ = Streuung und
σ_M = mittlerer Fehler des Mittelwertes

herangezogen.

Die einzelnen Werte wurden nach folgenden Formeln berechnet:

$$M = \frac{\Sigma x}{N}$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{x^2 - [\Sigma(x)]^2 / N}{N - 1}}$$

$$\sigma_M = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$$

M = Mittelwert aller Meßwerte
x = Einzelmeßwert
N = Anzahl der Fälle
σ = mittlere quadratische Abweichung der Einzelmeßwerte
σ_M = mittlere quadratische Abweichung des Mittelwertes

Die Signifikanzprüfung erfolgte mittels der t-Funktion, mit der die Wahrscheinlichkeit errechnet wird, mit der die erhaltenen Unterschiede vom Ausgangswert nur zufällig abweichen.

$$t = \frac{M}{\sigma_M}$$

t = Parameter für die Signifikanz

Die Wahrscheinlichkeit p, die dem jeweils ermittelten t entspricht, ist abhängig von der Zahl der Freiheitsgrade.

Als Signifikant gelten die Werte für p, die gleich oder kleiner sind als 0,05. Die Formeln und Signifikanzschranken entnahmen wir den Geigy-Tabellen (12).

Um zu klären, ob ein Unterschied zwischen entsprechenden Werten bei Normalpersonen und Adipösen besteht, wendeten wir folgende Formel an:

$$t = \frac{M_1 \text{ (Normalpersonen)} - M_2 \text{ (Adipöse)}}{\sqrt{\sigma_{M_1}^2 + \sigma_{M_2}^2}}$$

III ERGEBNISSE

3.1 Substrate und Metaboliten des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels nach Heparinbelastung bei Stoffwechselgesunden

3.1.1 Triglyceride

Der mittlere Nüchternwert liegt mit 1682 ± 161 µMol/l im Bereich der Norm. Bereits 10 Minuten nach Heparininjektion sinken die Werte um 31,5 % oder 53 ± 9 µMol/l ab und liegen nach 60 Minuten immer noch 34,5 %, das sind 58 ± 8 µMol/l, unter dem Ausgangswert (siehe Tabelle 2).

Diese Neutralfettabnahme ist die Folge der durch Heparin ausgelösten intravasalen Spaltung der Triglyceride in Fettsäuren und Glycerin. Das Ausmaß der Lipolyse ist abhängig von der Höhe des Bluttriglyceridspiegels (5).

3.1.2 Freie Fettsäuren

Der Nüchternwert für freie Fettsäuren liegt bei 637 ± 58 uÄqu/l. Schon 10 Minuten nach der Heparingabe steigt ihr Mittelwert um 221 % oder 1409 ± 256 uÄqu/l signifikant an und fällt dann wieder ab, liegt aber nach 1 Stunde noch 90 % oder 572 ± 212 uÄqu/l über dem Ausgangswert (siehe Tabelle 3).

3.1.3 Freies Glycerin

Der Ausgangswert für freies Glycerin beträgt 143 ± 25 µMol/l. Die Werte steigen nach Heparininjektion signifikant zu allen Kontrollzeiten an; nach 10 Minuten um 248 % oder 353 ± 65 µMol/l, nach 60 Minuten noch um 128 % (183 ± 62 µMol/l).

Die prozentuale Zunahme beider Spaltprodukte der Triglyceride über die einstündige Beobachtungszeit ist ungefähr gleich groß (siehe Tabelle 4).

3.1.4 Esterfettsäuren

Die als Hydroxamate nachgewiesenen Esterfettsäuren fallen zwar prozentual weniger als die Triglyceride, aber auch signifikant über die Beobachtungszeit von 60 Minuten ab.

Der Nüchternwert liegt bei 365 $\pm$ 29 mg %. Es kommt zu einem Abfall von im Mittel 23 % (siehe Tabelle 5)

3.1.5 Acetacetat

Der Ausgangswert für Acetacetat beträgt 23 $\pm$ 2 uMol/l. Die Zunahme erfolgt etwas verzögert, aber ebenfalls signifikant. Nach 10 Minuten erreicht sie 30 % oder 7 $\pm$ 2 uMol/l. Maximal wird ein Anstieg um 82,6 % entsprechend 19 $\pm$ 7 uMol/l nach 30 Minuten erhalten (siehe Tabelle 6).

3.1.6 β-Hydroxybutyrat

Als Nüchternwert für β-Hydroxybutyrat ermittelten wir 107 $\pm$ 26 uMol/l. Der Anstieg der Werte ist nicht so ausgeprägt wie bei der Acetessigsäure, trotzdem jedoch bis zu einem Zeitraum von 45 Minuten nach Heparingabe mit 42,3 % signifikant. Nach 60 Minuten ist der Spiegel wieder gefallen, ohne daß der Ausgangswert wieder erreicht wurde (siehe Tab.7).

3.1.7 Blutzucker

Aus den Veränderungen der Fettstoffwechselmetaboliten ist zu erwarten, daß es auch zu einer Veränderung der Glucoseabbauprodukte kommt.

Der mittlere Nüchternwert für den Blutzucker befindet sich mit 97 $\pm$ 7 mg% im Bereich der Norm. Während der gesamten Versuchsdauer lassen sich keine signifikanten Veränderungen nachweisen (siehe Tabelle 8).

3.1.8 Pyruvat

Der Ausgangswert für Pyruvat wurde mit 97 ± 11 µMol/l bestimmt. Der Abfall ist über die Zeit von 10 bis 60 Minuten nach Heparininjektion signifikant, wobei das Maximum jedoch erst bei der Kontrolle nach 45 Minuten mit 37 % oder 36 ± 6 µMol/l ermittelt wurde (siehe Tabelle 9).

3.1.9 Lactat

Die Lactatwerte sinken ebenfalls signifikant während der Versuchsdauer unter den Nüchternwert. Dieser beträgt 1086 ± 101 µMol/l. Die maximale Abnahme ist nach 30 Minuten mit 40,8 % oder 443 ± 63 µMol/l erreicht (siehe Tabelle 10).

Gegenüber den Fettstoffwechselmetaboliten, deren maximale Änderung bereits 10 Minuten post injectionem erfolgt, ergibt sich bei den Glykolyseendprodukten Pyruvat und Lactat die größte Abweichung erst 30 bis 45 Minuten nach Heparinbelastung.

3.2 Substrate und Metaboliten des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels nach Heparinbelastung bei Adipösen

3.2.1 Triglyceride

Wie aus der Tabelle 11 ersichtlich, beträgt der mittlere Nüchternwert für Triglyceride 2276 ± 204 µMol/l. Der Abfall der Triglyceridkonzentration wird im Laufe des Untersuchungsganges ständig mehr und erreicht sein Maximum nach 60 Minuten mit 55,8 % oder 1269 ± 205 µMol/l.

3.2.2/3 Freie Fettsäuren und freies Glycerin

Die albumingebundenen Fettsäuren und das freie Glycerin nehmen nach der Heparininjektion, wie zu erwarten war, zu. Die mittleren Ausgangswerte betragen 1168 ± 155 uÄqu/l für freie Fettsäuren und 179 ± 20 µMol/l für freies Glycerin.

Nach 10 Minuten ist bei beiden ein Anstieg von annähernd 400 % zu verzeichnen, langsam fällt dann der Plasmaspiegel beider Metaboliten ab, er liegt aber nach einer Stunde immer noch um 244 % oder 2857 $\pm$ 736 uÄqu/l für freie Fettsäuren und um 142 % oder 254 $\pm$ 86 µMol/l für freies Glycerin höher als die entsprechenden Nüchternwerte.

3.2.4 Esterfettsäuren

Die veresterten Fettsäuren, deren mittlerer Nüchternwert mit 446 $\pm$ 31 mg% bestimmt wurde, fallen signifikant um 35 - 41 % ab.

3.2.5/6 Acetacetat und β-Hydroxybutyrat

Die Nüchternwerte (N = 9) betragen für Acetacetat 64 $\pm$ 13 uMol/l und für β-Hydroxybutyrat 170 $\pm$ 35 uMol/l. Der Anstieg bei beiden ist nach Heparininjektion signifikant, er erreicht sein Maximum nach 30 Minuten, Acetacetat steigt um 84 % oder 54 $\pm$ 11 uMol/l, β-Hydroxybutyrat um 79 % oder 134 $\pm$ 22 uMol/l, nach 60 Minuten geht letzteres auf 43 % oberhalb des Ausgangswertes zurück, der Acetacetatspiegel liegt zu diesem Zeitpunkt immer noch 73 % höher als der Ausgangswert.

3.2.7-9 Blutzucker, Pyruvat und Lactat

Bei unverändertem Blutzuckerspiegel fallen Pyruvat und Lactat signifikant ab.

Die mittleren Nüchternwerte betragen für Pyruvat 119 $\pm$ 16 µMol/l, für Lactat 1303 $\pm$ 125 µMol/l.

Der Abfall nimmt innerhalb der Versuchsdauer zu, er liegt nach 10 Minuten bei 21 % bzw. 32 % (oder 25 $\pm$ 6 bzw. 414 $\pm$ 64 µMol/l) und erreicht nach 60 Minuten 45,5 % bzw. 50 % (das sind 54 $\pm$ 7 bzw. 656 $\pm$ 75 µMol/l).

3.3 Substrate und Metaboliten des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels nach Heparinbelastung bei Hyperlipämikern

Orientierende Untersuchungen führten wir an 5 Patienten mit einem erhöhten Blutfettspiegel durch. Es handelte sich um 4 sog. essentielle Hyperlipämien und um einen schweren Diabetes mellitus.

Die Nüchternwerte für die Triglyceride (3402 ± 1259 µMol/l) und die veresterten Fettsäuren (1051 ± 233 mg %), die die Neutralfette repräsentieren, sind stark erhöht.

Der prozentuale Abfall der Triglyceride ist nach 10 Minuten geringer, nähert sich nach 20 und 30 Minuten der bei Stoffwechselgesunden gefundenen Abnahme und erreicht bei der 60 Minutenkontrolle 62,7 gegenüber 34,5 % bei Normalpersonen und 56 % bei Adipösen.

Die veresterten Fettsäuren fallen im Mittel doppelt so stark wie die Vergleichswerte der Stoffwechselgesunden. Ihr Verhalten entspricht dem der Esterfettsäuren bei Adipösen, obwohl diese einen viel geringeren mittleren Ausgangswert aufweisen (446 ± 31 mg % bei Adipösen; 1051 ± 233 mg % bei Hyperlipämikern).

Der stark erhöhte Ausgangswert für freie Fettsäuren, im Mittel mit 5395 ± 2361 uÄqu/l bestimmt, steigt nach Heparininjektion prozentual viel weniger als die Vergleichswerte bei Normalen und Fettsüchtigen an.

Freies Glycerin steigt, verglichen mit den Normalpersonen, annähernd gleich stark an, es hält sich während der ganzen Untersuchung ungefähr auf gleicher Höhe, was für eine verlängerte Lipolyse sprechen könnte.

Der mittlere Nüchternwert der beiden C_4-Säuren Acetacetat und β-Hydroxybutyrat bei Hyperlipämikern ist mit

40 $\pm$ 17 uMol/l bzw. 123 $\pm$ 26 uMol/l zwar erhöht, liegt aber dennoch wesentlich unter dem bei Adipösen erhaltenen Werten und wäre wieder mit der gehemmten Lipolyse des hohen Blutfettspiegels erklärbar. Der Anstieg nach Heparininjektion verhält sich im Ausmaß wie bei Stoffwechselgesunden. Während der ersten 30 Minuten, 45 und 60 Minuten nach Heparin scheinen die C_4 - Säuren stärker als bei Normalpersonen anzusteigen. Dieser Eindruck läßt sich bei der großen Streuung der Einzelwerte nicht sichern.

Der Blutzuckerspiegel von Hyperlipämikern vor der Heparinbelastung befindet sich im Normbereich, abgesehen von der Patientin mit Diabetes mellitus. Er steigt zwar post injectionem gering an, aber die Werte berechtigen nicht zu einer Aussage.

Die Glykolyseprodukte Pyruvat und Lactat weisen gegenüber den beiden anderen Kollektiven erhöhte Nüchternwerte auf (146 $\pm$ 20 μMol/l für Pyruvat, 2138 $\pm$ 340 μMol/l für Lactat).

Der prozentuale Abfall ist bei der Brenztraubensäure durchschnittlich gleich groß wie bei den Vergleichsgruppen, bei Lactat liegt er deutlich niedriger. Eine Zunahme des Abfalls im Laufe des Untersuchungsganges ist wieder zu verzeichnen.

In Abb. 1-3 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.

Die Tabellen 2 - 28 zeigen die Ergebnisse der Werte nach Heparininjektion vom Nüchternwert und ihre statistische Auswertung.

Substrate und Metaboliten nach Heparininjektion (2500 E i.v./m^2) bei Normalpersonen

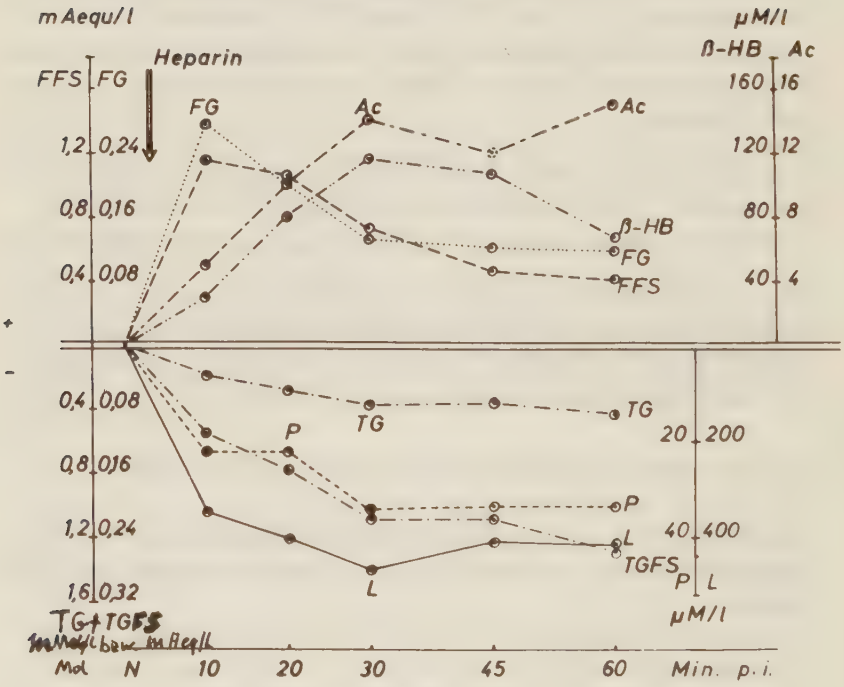

Abbildung 1

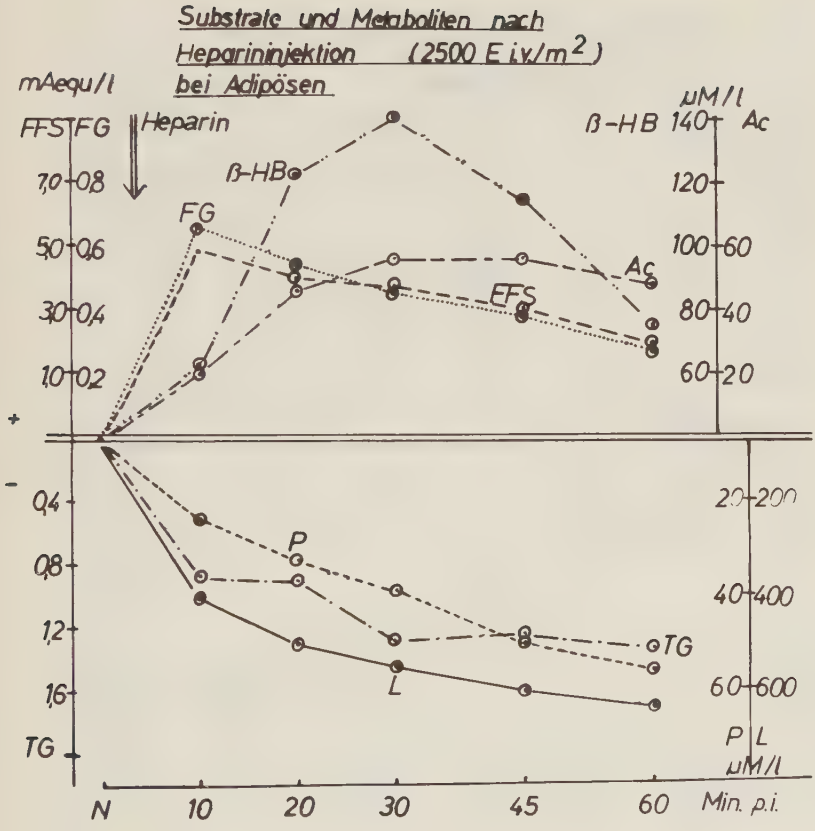
Substrate und Metaboliten nach Heparininjektion (2500 E i.v./m²) bei Adipösen
mAequ/l
FFS FG
Heparin
ß-HB
FG
Ac
FFS
µM/l
ß-HB
Ac
7,0 0,8
5,0 0,6
3,0 0,4
1,0 0,2
140
120
100 60
80 40
60 20
+
-
0,4
0,8
1,2
1,6
TG
P
L
TG
20 200
40 400
60 600
P L
µM/l
N
10
20
30
45
60
Min. p.i.

Abbildung 2

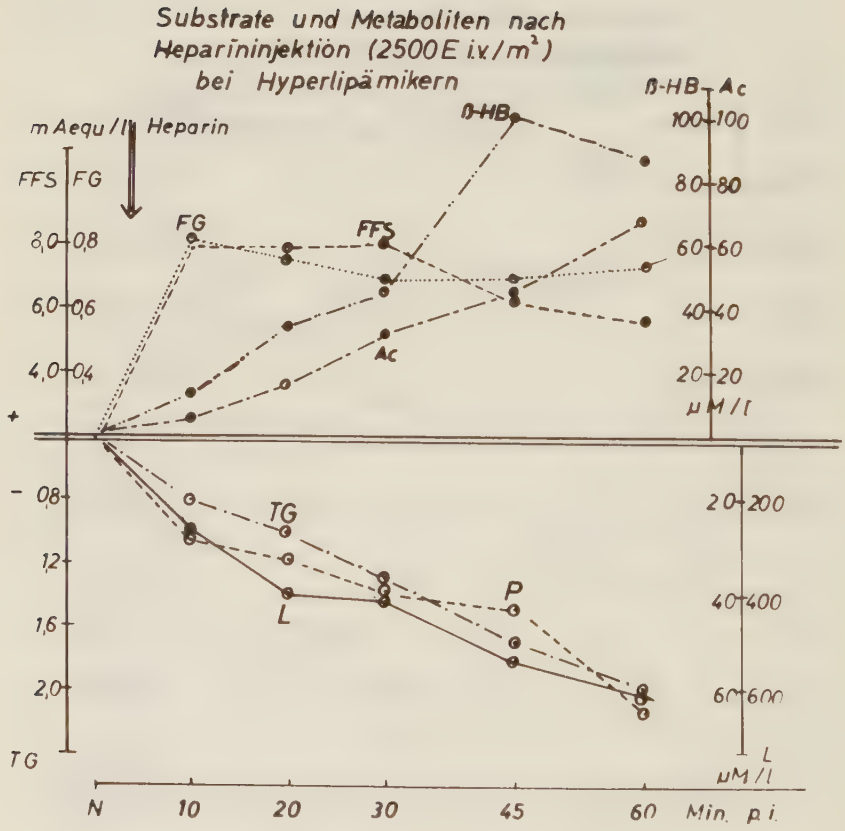
Substrate und Metaboliten nach
Heparininjektion (2500 E i.v./m²)
bei Hyperlipämikern
mAequ/l Heparin
FFS FG
8,0 0,8
6,0 0,6
4,0 0,4
+
- 0,8
1,2
1,6
2,0
TG
FG
FFS
β-HB
Ac
TG
L
P
β-HB Ac
100 100
80 80
60 60
40 40
20 20
µM/l
20 200
40 400
60 600
L
µM/l
N 10 20 30 45 60 Min. p.i.

Abbildung 3

Untersuchungsresultate der Gruppe "Normalpersonen"

Abweichung der Triglyceridwerte (mMol/l) vom Nü-Wert bei Normalpersonen nach Heparin i.v. Belastung

Nr.	Na.	Nü	10'	20'	30'	45'	60'
1	K.H.	1,734	-0,50	-0,59	-0,78	-0,77	-0,72
2	Th.E.	1,717	-0,21	-0,48	-0,56	-0,75	-0,81
3	Th.W.	1,995	-0,49	-0,47	-0,52	-0,41	-0,68
4	D.J.	1,087	-0,53	-0,49	-0,57	-0,62	-0,58
5	F.H.	1,529	-0,46	-0,27	-0,54	-0,38	-0,59
6	St.K.	1,548	-0,93	-0,48	-0,24	-0,43	-0,30
7	L.Ch.	1,311	-0,19	-0,24	-0,30	-0,47	-0,56
8	St.M.	1,228	-1,09	-1,12	-1,04	-1,11	-0,94
9	M.R.	3,135	-0,60	-0,43	-0,10	+0,32	+0,04
10	M.A.	1,308	-0,88	-0,73	-0,74	-0,61	-0,47
11	H.J.	1,415	-0,18	-0,16	-0,32	-0,31	-0,32
12	G.F.	2,176	-0,33	-1,02	-0,99	-1,03	-1,01
M		1,682	-0,53	-0,54	-0,55	-0,55	-0,58
%-uale Abw. geg. Nü			-31,5	-32,1	-32,6	-32,6	-34,4
Sigma		0,557	±0,300	±0,292	±0,309	±0,369	±0,289
Sigma M		0,161	±0,086	±0,084	±0,089	±0,107	±0,083
t			6,16	6,43	6,18	5,14	6,99
p			< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Tabelle 2

Abweichung der freien Fettsäure-Werte (uAeq/l) vom Nü-Wert bei Normalpersonen nach Heparin i.v.-Belastung

Nr.	Na.	Nü	10'	20'	30'	45'	60'
1	K.H.	518	+ 560	+ 703	+ 227	+ 158	+ 83
2	Th.E.	510	+ 526	+ 417	+ 379	+ 116	+ 29
3	Th.W.	599	+1215	+1136	+1205	+ 323	+ 155
4	D.J.	512	+1984	+1874	+1547	+1261	+ 933
5	F.H.	725	+2768	+2550	+1285	+1495	+2115
6	St.K.	476	+1792	+1069	+ 868	+ 498	+ 425
7	L.Ch.	590	+ 502	+ 538	+ 16	+ 28	+ 46
8	St.M.	1270	+2912	+2822	+2270	+1214	+ 590
9	M.R.	693	+ 927	+1107	+ 639	+ 402	+ 153
10	M.A.	642	+1305	+ 545	+ 243	+ 178	+ 189
11	H.J.	552	+ 445	+ 842	+ 470	+ 358	+ 229
12	G.F.	711	+ 699	+ 771	+ 561	+ 345	+ 148
13	F.J.	494	+2676	+2475	+1908	+2063	+2278
Mittelwert		637	+1409	+1296	+ 894	+ 649	+ 572
%-uale Abw. geg. Nü.			+ 221	+ 203	+ 140	+ 102	+ 90
Sigma		210	± 923	± 841	± 699	± 640	± 763
Sigma M		58	± 256	± 234	± 194	± 178	± 212
t			5,49	5,52	4,60	3,64	2,70
p			< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05

Tabelle 3

Abweichung des freien Glycerins (mMol/l) vom Nüchtern-wert bei Normalpersonen nach Heparin i.v.-Belastung

Nr.	Na.	Nü	10'	20'	30'	45'	60'
1	K.H.	0,092	+0,196	+0,102	+0,040	+0,003	-0,010
2	Th.E.	0,119	+0,126	+0,061	+0,035	+0,026	+0,018
3	Th.W.	0,105	+0,340	+0,241	+0,203	+0,162	+0,176
4	D.J.	0,137	+0,427	+0,405	+0,318	+0,308	+0,308
5	F.H.	0,072	+0,354	+0,245	+0,204	+0,189	+0,144
6	St.K.	0,056	+0,397	+0,545	+0,406	+0,325	+0,234
7	L.Ch.	0,103	+0,188	+0,121	+0,070	+0,027	+0,021
8	St.M.	0,186	+0,793	+0,805	+0,787	+0,754	+0,514
9	M.R.	0,135	+0,445	+0,329	+0,159	+0,079	+0,065
10	M.A.	0,148	+0,414	+0,266	+0,237	+0,185	+0,140
11	H.J.	0,062	+0,132	+0,026	+0,020	+0,007	+0,015
12	G.F.	0,399	+0,011	+0,003	+0,031	+0,013	-0,008
13	F.J.	0,241	+0,767	+0,791	+0,747	+0,780	+0,732
M		0,143	+0,353	+0,303	+0,251	+0,219	+0,183
%-uale Ab. geg. Nü			+246	+212	+175	+153	+127
Sigma		±0,092	±0,233	±0,269	±0,258	±0,267	±0,223
Sigma M		±0,025	±0,065	±0,075	±0,072	±0,074	±0,062
t			5,43	4,05	3,50	2,95	2,96
p			< 0,001	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05

Tabelle 4

Abweichung der Esterfettsäuren-Werte (mg %) vom Nü-Wert bei Normalpersonen nach Heparin i.v.-Belastung

Nr.	Na.	Nü	10'	20'	30'	45'	60'
1	K.H.	275	- 32	- 75	- 18	- 12	- 7
2	Th.E.	308	- 54	- 53	- 79	-105	- 67
3	Th.W.	282	- 54	- 54	- 77	- 85	- 39
4	D.J.	288	- 65	- 75	- 70	- 78	- 22
5	F.H.	263	- 94	- 97	-120	-111	-107
6	St.K.	362	+ 27	- 50	- 43	- 27	- 19
7	L.Ch.	348	- 83	- 39	- 10	- 14	- 15
8	St.M.	492	- 75	-200	-191	-218	-201
9	M.R.	475	- 36	+ 48	+ 63	+ 11	+ 7
10	M.A.	404	-210	-229	-227	-171	-169
11	H.J.	257	- 66	- 72	- 51	- 63	- 66
12	G.F.	371	- 64	- 61	- 35	- 11	- 9
13	F.J.	623	-253	-256	-304	-	-338
Mittelwert		365	- 81	- 93	- 89	- 72	- 81
%-uale Abw. geg. Nü.			- 22	- 26	- 24	- 20	- 22
Sigma		±110	± 74	± 85,2	± 99,57	± 71,7	±100,4
Sigma M		±106	± 20,6	± 23,7	± 27,7	± 23,9	± 27,9
t		3,9	3,9	3,2	3,2	3,0	2,9
p			< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05

Tabelle 5

Abweichung der Acetacetatwerte (uMol/l) vom Nü-Wert bei Normalpersonen nach Heparin i.v.-Belastung

Nr.	Na.	Nü	10'	20'	30'	45'	60'
1	Th.E.	22	± 0	+ 7	-	+ 3	+11
2	D.J.	18	± 0	+ 1	- 3	+ 3	+ 3
3	F.H.	26	+ 8	+10	+10	-	+20
4	St.K.	21	+ 8	+10	+14	+ 7	+12
5	St.M.	30	+ 6	+10	+12	+10	+13
6	F.J.	18	+18	+36	+46	+52	+48
M		23	+ 7	+14	+19	+18	+19
%-uale Abw. geg. Nü			+30	+60	+82	+78	+82
Sigma		± 3	±5,5	±10,9	±17,6	±20,7	±14,46
Sigma M			±2,08	±4,11	±7,18	±8,4	±5,4
t			3,36	3,40	2,65	2,14	3,51
p			< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,1	< 0,05

Tabelle 6

Abweichung der β-Hydroxybutyratwerte (uMol/l) vom Nü-Wert bei Normalpersonen nach Heparin i.v.-Belastung

Nr.	Na.	Nü	10'	20'	30'	45'	60'
1	Th.E.	59	+20	+ 31	+77		+10
2	Th.W.	37	+ 8	+ 7	+ 4	- 5	+ 5
3	D.J.	94	+10	+ 28	+25	+ 18	+12
4	F.H.	58	- 7	± 0	+48	+ 67	+46
5	St.K.	15	+15	+ 36	+66	+ 65	+44
6	L.Ch.	289	+45	+121	+69	+115	+11
7	St.M.	99	+44	+ 70	+53	+ 35	+34
8	F.J.	66	- 5	+ 10	+28	+ 34	+69
9	M.A.	167	+ 1	+ 93	- 2	- 20	-53
10	G.F.	189	+43	+ 46	+72	+117	+97
Mittelwert		107	+17	+ 44	+44	+ 47	+27
%-uale Abw. geg. Nü.			+15,9	+ 41,1	+41,1	+ 42,3	+25,2
Sigma		± 82	±20,5	± 40,0	±28,7	± 48,6	±39,6
Sigma M		± 26	± 6,5	± 12,7	± 9,1	± 16,2	±12,7
t			2,6	3,5	4,8	2,9	2,1
p			< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,02	< 0,01

Tabelle 7

Abweichung der Blutzuckerwerte (mg %) vom Nü-Wert bei Normalpersonen nach Heparin i.v.-Belastung

Nr.	Na.	Nü	10'	20'	30'	45'	60'
1	K.H.	141	-27	-24	-49	-17	-24
2	Th.E.	88	+13	- 4	+ 5	+13	+ 8
3	Th.W.	83	+ 2	+ 2	+ 2	+ 3	+ 7
4	D.J.	70	+12	+10	+12	+12	+12
5	F.H.	95	+ 1	+ 3	+ 4	+ 3	+ 3
6	St.K.	82	+14	+ 6	+ 3	+15	+17
7	L.Ch.	88	- 2	- 7	- 2	- 4	- 8
8	St.M.	89	- 1	- 2	- 1	- 7	- 8
9	M.R.	91		+13	- 5	+ 9	+13
10	M.A.	86	+ 4	+ 4	+ 4	+ 2	+10
11	H.J.	117	- 1	-11	-19	-17	-17
12	G.F.	152	+11	+18	± 0	+ 6	+12
13	F.J.	78	+ 4	+ 6	+ 6	+ 4	± 0
Mittelwert		97	+ 2,5	+ 1	- 3	+ 2	+ 2
%-uale Abw. geg. Nü.			+ 2,6	+ 1,0	- 3,1	+ 2,1	+ 2,1
Sigma		24,3	±10,5	±11,0	±15,6	±10,4	±12,6
Sigma M		6,8	± 2,9	± 3,1	± 4,3	± 2,9	± 3,5
t			0,86	0,32	0,69	0,69	0,57
p			0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Tabelle 8

Abweichung der Pyruvat-Werte (mMol/l) vom Nü-Wert bei Normalpersonen nach Heparin i.v.-Belastung

Nr.	Na.	Nü	10'	20'	30'	45'	60'
1	K.H.	0,085	-0,015	-0,002	-0,015	-0,032	-0,043
2	Th.E.	0,095	-0,013	-0,021	-0,049	-0,051	-0,049
3	Th.W.	0,047	-0,020	-0,006	-0,014	-0,026	-0,015
4	D.J.	0,116	-0,029	-0,031	-0,053	-0,052	-0,068
5	F.H.	0,076	-0,016	-0,019	-0,030	-0,007	-0,015
6	St.K.	0,070	-0,024	-0,034	-0,033	-0,011	-0,011
7	L.Ch.	0,088	-0,024	-0,024	-0,043	-0,035	-0,029
8	St.M.	0,189	-0,037	-0,038	-0,081	-0,082	-0,068
9	M.R.	0,101	-0,037	-0,053	-0,052	-0,059	-0,064
10	M.A.	0,098	-0,011	-0,017	-0,028	-0,028	-0,022
11	H.J.	0,062	-0,032	-0,014	-0,009	-0,014	-0,013
12	G.F.	0,067	-0,009	-0,019	-0,021	-0,026	-0,012
13	F.J.	0,168	-0,008	-0,014	-0,033	-0,044	-0,035
Mittelwert		0,097	-0,021	-0,021	-0,035	-0,036	-0,034
%-uale Abw. geg. Nü.			-21,6	-21,6	-36,1	-37,1	-35,1
Sigma		$\pm$0,041	$\pm$0,010	$\pm$0,016	$\pm$0,021	$\pm$0,021	$\pm$0,022
Sigma M		$\pm$0,011	$\pm$0,003	$\pm$0,004	$\pm$0,006	$\pm$0,006	$\pm$0,006
t			7,56	5,26	5,80	6,00	5,67
p			$< \underline{0,01}$	$< \underline{0,01}$	$< \underline{0,01}$	$< \underline{0,01}$	$< \underline{0,01}$

Tabelle 9

Abweichung der Lactat-Werte (mMol/l) vom Nü-Wert bei Normalpersonen nach Heparin i.v.-Belastung

Nr.	Na.	Nü	10'	20'	30'	45'	60'
1	K.H.	1,290	-0,247	-0,384	-0,532	-0,311	-0,416
2	Th.E.	0,779	-0,358	-0,421	-0,442	-0,484	-0,400
3	Th.W.	1,106	-0,413	-0,421	-0,485	-0,558	-0,527
4	D.J.	1,895	-0,450	-0,547	-0,621	-0,558	-0,737
5	F.H.	0,885	-0,247	-0,327	-0,274	-0,253	-0,295
6	St.K.	0,705	-0,210	-0,178	-0,252	-0,137	-0,420
7	L.Ch.	1,484	-0,757	-0,821	-1,063	-0,431	-0,441
8	St.M.	1,002	-0,212	-0,286	-0,339	-0,392	-0,402
9	M.R.	1,396	-0,203	-0,255	-0,372	-0,488	-0,583
10	M.A.	1,137	-0,358	-0,348	-0,503	-0,506	-0,452
11	H.J.	0,527	-0,179	-0,257	-0,295	-0,285	-0,258
12	G.F.	1,023	-0,370	-0,380	-0,370	-0,444	-0,349
13	F.J.	0,927	-0,106	-0,169	-0,275	-0,232	-0,318
Mittelwert		1,086	-0,311	-0,362	-0,443	-0,386	-0,396
%-uale Abw. geg. Nü.			- 28,7	- 33,3	- 40,8	- 33,7	-36,5
Sigma		±0,373	±0,177	±0,186	±0,228	±0,149	±0,181
Sigma M		±0,101	±0,049	±0,051	±0,063	±0,041	±0,050
t			6,35	7,10	7,10	9,4	7,9
p			< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Tabelle 10

Untersuchungsbefund der Gruppe "Übergewichtige"

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
D.H.	2,765	-0,717	-0,263	-0,406	-0,525	-0,261
V.S.	3,392	-1,024	-1,095	-1,704	-2,113	-2,320
G.M.	2,054	-0,815	-0,872	-1,230	-1,334	-1,324
L.E.	2,347	-0,999	-1,225	-1,293	-1,301	-1,304
B.M.	1,896	-0,776	-0,833	-0,963	-1,095	-0,894
P.M.	2,853	-1,295	-1,317	-1,835	-1,899	-1,948
H.H.	1,926	-0,450	-0,844	-0,996	-0,493	-0,826
Z.J.	1,536	-1,237	-1,108	-1,274	-1,437	-1,515
S.M.	1,715	-0,556	-0,898	-1,231	-1,149	-1,026
Mittelwert	2,276	-0,874	-0,939	-1,215	-1,261	-1,269
Änderung in %		-38,4	-41,3	-53,4	-55,4	-55,8
Sigma	0,613	0,289	0,308	0,418	0,541	0,616
Sigma M	0,204	0,096	0,103	0,139	0,180	0,205
t		9,09	9,15	8,73	6,99	6,18
p		$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$

Tabelle 11: Abweichung der Werte für Glyceridglycerin in (mMol/l) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Adipösen

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
D.H.	622	+1461	+1078	+ 868	+ 156	+ 86
V.S.	860	+7434	+5728	+5028	+4719	+4690
G.M.	835	+4663	+4245	+3263	+2529	+2320
L.E.	985	+3815	+4433	+4822	+2680	+2232
B.M.	2001	+4661	+4510	+2967	+2394	+2569
P.M.	780	+7827	+7308	+2834	+3336	+3485
H.H.	1283	+4274	+2424	+2127	+1816	- 577
Z.J.	1554	+5962	+5482	+5016	+4986	+4116
S.M.	1588	+4988	+4904	+4592	+3902	+6788
Mittel-wert	1168	+5010	+4457	+3502	+2946	+2857
Änderung in %		+429%	+382%	+300%	+252%	+244%
Sigma	464	921	1823	1465	1499	2209
Sigma M	155	307	608	488	500	736
t		16,32	7,35	7,17	5,91	3,87
p		$< \underline{0,01}$	$< \underline{0,01}$	$< \underline{0,01}$	$< \underline{0,01}$	$< \underline{0,01}$

Tabelle 12: Abweichung der Werte für freie Fettsäuren (in uÄqu/l) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Adipösen

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
D.H.	0,135	+0,807	+0,353	+0,267	+0,295	+0,089
V.S.	0,246	+0,886	+0,857	+0,856	+0,835	+0,832
G.M.	0,267	+0,754	+0,491	+0,339	+0,253	+0,163
L.E.	0,227	+0,995	+0,821	+0,679	+0,377	+0,270
B.M.	0,182	+0,368	+0,215	+0,195	+0,157	-0,024
P.M.	0,154	+0,858	+0,860	+0,608	+0,602	+0,464
H.H.	0,184	+0,579	+0,423	+0,346	+0,182	+0,146
Z.J.	0,137	+0,764	+0,655	+0,611	+0,603	+0,277
S.M.	0,079	+0,252	+0,243	+0,196	+0,095	+0,066
Mittel-wert	0,179	+0,696	+0,546	+0,455	+0,378	+0,254
Änderung in %		+389	+305	+254	+211	+142
Sigma	0,060	0,248	0,259	0,238	0,250	0,259
Sigma M	0,02	0,083	0,086	0,079	0,083	0,086
t		8,43	6,33	5,73	4,53	2,85
p		$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,05$

Tabelle 13: Abweichung der Werte für freies Glycerin (in mMol/l) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Adipösen

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
D.H.	468	-152	-136	-107	-102	- 92
V.S.	494	-225	-294	-274	-250	-237
G.M.	432	-135	-114	-186	-169	-187
L.E.	404	-	- 38	- 81	- 87	-112
B.M.	596	-236	-264	-304	-285	-319
P.M.	442	-175	-174	-227	-132	-132
H.H.	293	- 72	- 84	- 80	- 87	- 64
Z.J.	539	-	-161	-242	-243	-236
S.M.	349	-133	-133	-130	-133	-109
Mittel-wert	446	-161	-155	-181	-165	-165
Änderung in %		-36,1%	-34,8%	-40,6%	-37,0%	-37,0%
Sigma	93	57	82	85	76	84
Sigma M	31	22	27	28	25	28
t		7,46	5,67	6,39	6,51	5,88
p		$<$ 0,01	$<$ 0,01	$<$ 0,01	$<$ 0,01	$<$ 0,01

Tabelle 14: Abweichung der Werte für Esterfettsäuren (in mg%) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Adipösen

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
V.S.	55	-11	+ 10	+16	+ 37	+40
G.M.	41	+49	+100	+93	+103	+82
L.E.	64	+53	+ 78	+94	+ 77	+34
B.M.	122	± 0	+ 33	+61	+ 27	+74
P.M.	25	+17	+ 46	+48	+ 52	+40
H.H.	89	+11	+ 38	+75	+ 81	+43
Z.J.	20	+ 4	+ 10	+18	+ 37	+42
S.M.	92	+42	+ 37	+28	+ 18	+17
Mittel-wert	64	+21	+ 44	+54	+ 54	+47
Änderung in %		+33%	+69%	+84%	+84%	+73%
Sigma	36	25	32	32	30	22
Sigma M	13	9	11	12	11	8
t		2,46	3,99	4,81	5,12	6,27
p		< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Tabelle 15: Abweichung der Acetacetatwerte (in uMol/l) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Adipösen

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
D.H.	144	+ 73	+132		+ 81	+ 34
V.S.	120	+ 63	+ 77	+109	+123	+145
G.M.	78	+114	+126	+208	+194	+103
L.E.	203	+158	+251	+200	+215	+ 74
B.M.	420	+ 26	+ 95	+170	+ 98	+100
P.M.	86	+ 36	+ 85	+ 96	+ 90	+ 46
H.H.	158	+ 28	+ 93	+182	+101	+ 36
Z.J.	112	+ 18	+ 51	+ 47	+ 70	+105
S.M.	206	+ 40	+ 72	+ 58	+ 42	+ 15
Mittelwert	170	+ 62	+109	+134	+113	+ 73
Änderung in %		+36,5%	+64,1%	+78,8%	+66,5%	+42,9%
Sigma	105	47	59	65	57	43
Sigma M	35	16	20	22	19	15
t		3,96	5,55	5,88	5,97	5,10
p		$< 0{,}01$	$< 0{,}01$	$< 0{,}01$	$< 0{,}01$	$< 0{,}01$

Tabelle 16: Abweichung der β-Hydroxybutyratwerte (in uMol/l) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Adipösen

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
D.H.	138	-11	-58	-42	-51	-24
V.S.	132	± 0	+ 2	± 0	+ 5	- 7
G.M.	95	- 1	- 7	- 5	- 7	- 5
L.E.	100	± 0	- 4	- 4	- 9	- 8
B.M.	121	- 2	- 9	- 9	-12	-11
P.M.	98	+ 4	+ 2	+ 2	+ 2	+ 1
H.H.	105	-12	+ 4	- 3	- 6	- 1
Z.J.	105	- 8	-12	- 7	- 2	- 3
S.M.	106	+ 5	+ 3	+ 9	+ 9	+ 6
Mittel-wert	111	- 3	- 9	- 7	- 8	- 6
Änderung in %		-2,7%	-8,1%	-6,3%	-7,2%	-5,4%
Sigma	15,5	6,2	19,4	14,4	17,6	8,6
Sigma M	5,2	2,1	6,5	4,8	5,9	2,9
t		1,50	1,41	1,47	1,38	2,10
p		0,5	0,5	0,5	0,5	0,1

Tabelle 17: Abweichung der Blutzuckerwerte (in mg%) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Adipösen

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
D.H.	0,081	-0,015	-0,017	-0,029	-0,048	-0,041
V.S.	0,111	-0,032	-0,049	-0,046	-0,044	-0,079
G.M.	0,087	-0,008	-0,019	-0,011	-0,025	-0,032
L.E.	0,100	-0,007	-0,022	-0,026	-0,054	-0,047
B.M.	0,099	-0,025	-0,025	-0,016	-0,035	-0,038
P.M.	0,084	-0,016	-0,007	-0,025	-0,035	-0,031
H.H.	0,127	-0,063	-0,080	-0,089	-0,073	-0,079
Z.J.	0,223	-0,028	-0,028	-0,056	-0,066	-0,071
S.M.	0,161	-0,028	-0,042	-0,044	-0,066	-0,069
Mittel-wert	0,119	-0,025	-0,032	-0,038	-0,050	-0,054
Änderung in %		-20,7%	-26,9%	-31,9%	-41,6%	-45,5%
Sigma	0,047	0,017	0,022	0,024	0,017	0,020
Sigma M	0,016	0,006	0,008	0,008	0,006	0,007
t		4,36	4,35	4,50	8,94	8,10
p		$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$

Tabelle 18: Abweichung der Pyruvatwerte (in mMol/l) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Adipösen

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
D.H.	1,136	-0,567	-0,652	-0,611	-0,684	-0,578
V.S.	1,479	-0,258	-0,479	-0,499	-0,605	-0,690
G.M.	1,590	-0,705	-0,778	-0,758	-0,832	-0,842
L.E.	1,322	-0,269	-0,553	-0,480	-0,510	-0,564
B.M.	1,285	-0,400	-0,495	-0,569	-0,575	-0,695
P.M.	0,753	-0,100	-0,142	-0,248	-0,205	-0,311
H.H.	1,000	-0,368	-0,315	-0,389	-0,389	-0,400
Z.J.	2,053	-0,452	-0,558	-0,716	-0,916	-1,064
S.M.	1,106	-0,611	-0,685	-0,790	-0,758	-0,758
Mittel-wert	1,303	-0,414	-0,517	-0,562	-0,608	-0,656
Änderung in %		-31,8%	-39,7%	-43,1%	-46,7%	-50,3%
Sigma	0,377	0,192	0,194	0,179	0,232	0,227
Sigma M	0,125	0,064	0,065	0,060	0,077	0,075
t		6,09	6,79	9,17	7,86	8,65
p		$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$

Tabelle 19: Abweichung der Lactatwerte vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung (mMol/l) bei Adipösen

Untersuchungsresultate der Gruppe Hyperlipämiker

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
K.M.	1,573	-1,011	-0,723	-0,706	-0,739	-1,323
N.H.	1,516	-0,749	-0,698	-0,814	-0,974	-1,037
St.A.	4,104	-0,251	-0,468	-0,295	-0,821	-1,726
F.E.	8,027	-1,386	-2,767	-3,924	-4,422	-4,963
F.W.	1,790	-0,693	-0,579	-0,724	-1,556	-1,611
Mittel-wert	3,402	-0,818	-1,047	-1,293	-1,702	-2,132
Änderung in %		-24,0%	-30,8%	-38,0%	-50,0%	-62,7%
Sigma	2,80	0,419	0,967	1,185	1,554	1,605
Sigma M	1,25	0,18	0,43	0,66	0,69	0,72
t		4,36	2,42	1,95	2,46	2,98
p		$< 0,05$	$< 0,1$	$< 0,1$	$< 0,1$	$< 0,05$

Tabelle 20: Abweichung der Werte für Glyceridglycerin (in mMol/l) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Hyperlipämikern

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
K.M.	13260	+11202	+12444	+ 7206	+ 6882	+ 4938
N.H.	8063	+ 9001	+10189	+17538	+12331	+12025
St.A.	3812	+ 3667	+ 997	+ 475	+ 140	+ 712
F.E.	991	+ 5890	+ 7640	+ 6672	+ 6113	+ 4884
F.W.	847	+10852	+ 9330	+ 9312	+ 6724	+ 6724
Mittelwert	5395	+ 8122	+ 8120	+ 8250	+ 6438	+ 5857
Änderung in %		+152%	+152%	+153%	+119%	+109%
Sigma	5281	3261	4342	6138	4324	4094
Sigma M	2361	1458	1942	2745	1934	1831
t		5,57	4,18	3,00	3,33	3,20
p		$<0,01$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$

Tabelle 21: Abweichung der Werte für freie Fettsäuren (in uÄqu/l) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Hyperlipämikern

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
K.M.	0,280	+1,032	+0,663	+0,656	+0,637	+0,631
N.H.	0,120	+0,685	+0,674	+0,691	+0,731	+0,724
St.A.	0,925	+0,231	+0,228	+0,060	+0,096	+0,157
F.E.	0,160	+1,090	+1,058	+0,991	+0,972	+1,123
F.W.	0,267	+1,084	+1,054	+1,051	+1,018	+0,989
Mittel-wert	0,350	+0,824	+0,735	+0,690	+0,691	+0,725
Änderung in %		+235%	+210%	+197%	+197%	+207%
Sigma	0,329	0,372	0,344	0,394	0,369	0,374
Sigma M	0,15	0,166	0,103	0,176	0,165	0,167
t		4,95	4,79	3,91	4,18	4,34
p		$<0,01$	$<0,01$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$

Tabelle 22: Abweichung der Werte für freies Glycerin (in mMol/l) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Hyperlipämikern

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
K.M.	973	-236	-219	-308	- 334	- 454
N.H.	1954	-812	-868	-953	-1109	-1129
St.A.	622	-237	-204	-204	- 247	- 172
F.E.	839	-440	-487	-506	- 573	-
F.W.	869	-424	-484	-517	- 519	- 502
Mittel-wert	1051	-430	-452	-498	- 556	- 564
Änderung in %		-40,9%	-43,0%	-47,4%	-52,9%	-53,7%
Sigma	521	235	270	287	336	408
Sigma M	233	105	121	174	150	155
t		4,09	3,76	3,89	3,71	3,09
p		$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,1$

Tabelle 23: Abweichung der Werte für Esterfettsäuren (in mg%) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Hyperlipämikern

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
K.M.	89	± 0	+24	+56	+95	+117
N.H.	17	+ 6	+19	+41	+59	+ 75
St.A.	18	+ 5	+ 6	+10	+ 2	+ 7
F.E.	34	+12	+12	+ 9	+24	-
Mittel-wert	40	+ 8	+16	+29	+45	+ 66
Änderung in %		+20%	+43%	+73%	+113%	+165%
Sigma	33,9	4,9	7,9	23,3	40,8	55,6
Sigma M	17,0	2,5	4,0	11,7	20,4	32,0
t		3,24	3,80	2,48	2,20	2,06
p		< 0,05	< 0,05	< 0,1	< 0,1	< 0,1

Tabelle 24: Abweichung der Acetacetatwerte (in uMol/l) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Hyperlipämikern

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
K.M.	175	- 4	+ 97	+123	+357	+449
N.H.	182	+52	- 56	- 27	+ 38	+ 20
St.A.	61	+13	+ 55	+ 70	+ 50	+ 31
F.E.	136	+42	+101	+ 81	+ 71	+ 20
F.W.	62	+10	+ 23	+ 28	+ 59	+ 65
Mittel-wert	123	+23	+ 44	+ 55	+112	+117
Änderung in %		+18,7%	+35,8%	+44,7%	+93,5%	+95,1%
Sigma	59	23	64	57	140	187
Sigma M	26	11	29	26	62	83
t		2,19	1,52	2,17	1,80	1,40
p		$< 0,1$	$< 0,5$	$< 0,1$	$< 0,5$	$< 0,5$

Tabelle 25: Abweichung der β-Hydroxybutyratwerte (in uMol/l) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Hyperlipämikern

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
K.M.	242	+9	- 1	+3	+38	+ 8
N.H.	72	-3	- 1	+2	+2	+ 2
St.A.	84	+2	+ 4	+6	+ 6	+ 4
F.E.	94	+1	+10	+1	+ 8	+ 6
F.W.	85	+2	+ 2	+3	+ 9	+10
Mittel-wert	115	+2	+ 3	+3	+13	+ 6
Änderung in %		+1,0%	+2,4%	+2,6%	+10,8%	+5,2%
Sigma	71,2	4,3	4,5	1,9	14,5	3,2
Sigma M	31,8	1,9	2,0	0,8	6,5	1,4
t		1,14	1,37	3,60	1,95	4,23
p		$< 0,5$	$< 0,5$	$< 0,05$	$< 0,5$	$< 0,05$

Tabelle 26: Abweichung der Blutzuckerwerte (in mg%) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Hyperlipämikern

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
K.M.	0,091	-0,015	-0,015	-0,019	-0,015	-0,019
N.H.	0,189	-0,049	-0,040	-0,053	-0,035	-0,086
St.A.	0,185	-0,007	-0,020	-0,029	-0,052	-0,071
F.E.	0,151	-0,045	-0,051	-0,058	-0,071	-0,090
F.W.	0,115	-0,025	-0,040	-0,044	-0,062	-0,059
Mittelwert	0,146	-0,028	-0,033	-0,041	-0,047	-0,065
Änderung in %		-19,2%	-22,6%	-28,1%	-32,2%	-44,5%
Sigma	0,043	0,018	0,015	0,016	0,022	0,029
Sigma M	0,02	0,008	0,007	0,007	0,01	0,013
t		3,42	4,89	5,59	4,71	5,08
p		$<$ 0,05	$<$ 0,01	$<$ 0,01	$<$ 0,01	$<$ 0,01

Tabelle 27: Abweichung der Pyruvatwerte (in mMol/l) vom Nüchternwert (N) nach Heparinbelastung bei Hyperlipämikern

Patient	N	10'	20'	30'	45'	60'
K.M.	1,174	-0,289	-0,405	-0,332	-0,332	-0,247
N.H.	2,591	-0,211	-0,222	-0,243	-0,559	-0,622
St.A.	1,975	-0,501	-0,501	-0,438	-0,501	-0,606
F.E.	3,290	-0,205	-0,506	-0,711	-0,837	-0,995
F.W.	1,658	-0,194	-0,303	-0,303	-0,479	-0,605
Mittelwert	2,138	-0,280	-0,387	-0,405	-0,542	-0,615
Änderung in %		-13,1%	-18,1%	-18,9%	-25,4%	-28,8%
Sigma	0,759	0,129	0,125	0,185	0,185	0,265
Sigma M	0,34	0,058	0,056	0,083	0,083	0,119
t		4,85	6,92	4,90	6,55	5,19
p		$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$

Tabelle 28: Abweichung der Lactatwerte (in mMol/l) vom Nüchterwert (N) bei Hyperlipämikern

IV. Diskussion

4.1 Veränderungen bei Stoffwechselgesunden

Die erhaltenen Resultate lassen deutlich werden, daß ein ausgeprägter Gegensatz zwischen dem Glucoseumsatz und dem Stoffwechsel der freien Fettsäuren, über deren Freisetzung die Mobilisation des Speicherfetts geschieht, besteht.

Bei der intravasalen Lipolyse durch Heparin, Abb. 1, kommt es zur Veränderung der Fettfraktionen. Die Neutralfette fallen innerhalb von 10 Minuten, im Mittel um 30 % ab, während freie Fettsäuren und freies Glycerin ansteigen und zwar beide um ca. 200 %. Berücksichtigt man molare Konzentrationen, dann steht der Neutralfettabfall in keinem nur durch intravasale Lipolyse erklärbarem Verhältnis zum Anstieg der freien Fettsäuren und des freien Glycerins. Letztere entstehen also nicht nur durch Spaltung der Bluttriglyceride, sie werden offenbar auch zusätzlich aus den Geweben, hauptsächlich aus dem Fettgewebe durch Heparin vermehrt freigesetzt bzw. vermindert aus dem Blut eliminiert.

Die Utilisation des freien Glycerins hängt von dem Enzym Glycerokinase ab. Dieses findet sich nur in Leber und Niere. Es aktiviert freies Glycerin mit Hilfe von ATP zu α-Glycerophosphat, welches entweder zur Triglyceridsynthese oder über Dihydroxyacetonphosphat zur Glykolyse Anschluß findet.

In der Leber wird Glycerin für die Gluconeogenese und zum Glykogenaufbau verwendet oder direkt im Zitronensäurezyklus verbrannt.

Die biologische Halbwertszeit für den Glycerinumsatz beträgt 2 Minuten (35). Daraus läßt sich erklären, daß trotz gleicher Freisetzung aus dem Fettgewebe der Gehalt des freien Glycerins im Venenblut niedriger liegt, als der der freien Fettsäuren.

Ein Anstieg der Ketonkörper geht dem vermehrten Angebot von freien Fettsäuren an die Leber parallel; nach Steinberg (38) ist nämlich auch die Metabolisierung der freien Fettsäuren von ihrer Konzentration im Plasma abhängig. Ausnahmen von dieser Abhängigkeit wurden von Eggstein und Mitarbeiter beschrieben (18).

Acetacetat steigt in unseren Versuchen stärker als β-Hydroxybutyrat an. Das Red - OX Potential für Hydroxybutyrat/Acetacetat wird zunehmend negativ: - 1,5 m V nach 10 Min., - 3,4 m V nach 30 Minuten, - 5,03m V nach 60 Minuten. Der oxydative Substratabbau über den Krebs-Zyklus scheint also eingeschränkt. Durch den Fettsäureabbau entstehende Ketonkörper der Leber werden erst in der Peripherie, bevorzugt im Herzmuskel, vollends verbrannt.

Das Ansteigen der Ketonkörper kann als Hinweis für eine verringerte Glykolyse gesehen werden. Es wird zu wenig α-Glycerophosphat als Acceptor für freie Fettsäuren gebildet (30). Zu wenig α-Glycerophosphat bedeutet eine geringere Fixierung der freien Fettsäuren als Triglycerid im Fettgewebe, also ihre vermehrte Abgabe ins Blut. Der Spiegel der freien Fettsäuren im Blut bestimmt aber ihre Utilisation in der Leber. Vermehrter Anfall der freien Fettsäuren durch Fettgewebsabbau ebenso wie durch intravasale Lipolyse bedeutet also vermehrte Fettsäureoxydation in der Leber bis zur Stufe der Ketonkörper, damit Ketogenese.

Daß die Glucoseutilisation durch Heparin, also einer intravasalen Fettsäureanflutung, tatsächlich beeinträchtigt wird, beweist die Abnahme von Lactat und Pyruvat im Blut. Beide C_3 - Säuren fallen, verglichen mit den Triglyceriden verzögert, am stärksten erst gegen Ende des Versuchszeitraumes ab.

Nach Randle und Mitarbeiter (30) kann die Ursache der Glykolysehemmung in einer Beeinträchtigung der Insulinwirkung

durch den erhöhten Plasmaspiegel an freien Fettsäuren und Ketonkörpern liegen. Nach Wieland (42) liegt der Störung ein enzymatischer Mechanismus zu Grunde: Die bei der erhöhten Lipolyse gebildeten Coenzym - A - Derivate der Fettsäuren wirken in hoher Konzentration als Inhibitoren von Glucose - 6 - Phosphat - Dehydrogenase und Aldolase, zweier Fermente der Glykolyse.

Das Redoxpotential, errechnet aus der Lactat- und Pyruvatkonzentration, ändert sich nicht.

4.2 Unterschiede im Verhalten von Stoffwechselgesunden und Adipösen

Unsere Ergebnisse zeigen, daß Normalpersonen und Adipöse auf ein endogenes Fettangebot grundsätzlich gleich reagieren. Es läßt sich aber ein Unterschied im quantitativen Verhalten und im zeitlichen Ablauf der Reaktion deutlich machen, die auf eine Regulationsstörung bei Fettsüchtigen hinweisen könnte.

4.2.1 Unterschiedliches Verhalten der Metaboliten des Fettstoffwechsels

Der mittlere Nüchternspiegel der Triglyceride im Plasma ist bei den von uns untersuchten Adipösen signifikant erhöht mit 2,276 mMol/l gegenüber 1,682 mMol/l bei Normalpersonen. Der prozentuale Abfall bei Normalpersonen hält sich bei ca. 30 - 35 % auf den Ausgangswert bezogen, während er bei Adipösen über den kontrollierten Zeitraum 56 % nach einer Stunde beträgt. Der Unterschied konnte statistisch gesichert werden. ($p < 0{,}01$)

Wie Jahnke, Gries et al. (24) fanden auch wir einen deutlich erhöhten Ausgangswert für freie Fettsäuren bei Adipösen, jedoch konnten wir, im Gegensatz zu den erwähnten Autoren keinen Unterschied für freies Glycerin im Nüchternblut finden.

Nach Heparin steigen unveresterte Fettsäuren bei Adipösen etwa doppelt so hoch an, der Unterschied ist signifikant. Die Werte für freies Glycerin steigen bei den Fettsüchtigen in den ersten 30 Minuten stärker und bei dieser Gruppe auch signifikant an (389 % gegenüber 248 % bei Normalpersonen in den ersten 10 Minuten) anschließend fallen sie wieder und nähern sich nach einer Stunde den Werten der Normalpersonen (128 % über dem Nüchternwert bei Normalpersonen, 142 % bei Adipösen).

Die veresterten Fettsäuren liegen entsprechend den Triglyceriden mit ihrem mittleren Nüchternwert höher, ihr prozentualer Abfall ist bei Fettsüchtigen ebenfalls signifikant stärker ausgeprägt.

Auch die Ketonkörper im Blut sind bei Adipösen vermehrt. Da deren Produktion in der Leber von dem Angebot an freien Fettsäuren abhängt, die bei Adipösen erhöht sind, und die Veränderungen der Fettstoffwechselmetaboliten für eine gesteigerte Lipolyse der Adipösen sprechen, besteht für die von uns untersuchte Gruppe aber kein Zweifel an dieser Feststellung. Jahnke und Gries (24) konnten eine Erhöhung für Acetacetat im Blut unter Grundumsatzbedingungen nicht sichern. Wir fanden als mittleren Nüchternwert bei Normalen 23 ± 2 UMol/l, bei Adipösen mehr als das Doppelte, nämlich 64 ± 13 uMol/l. Der Unterschied ist signifikant.

Auch ist der absolute Anstieg nach Heparininjektion bei Adipösen entsprechend des höheren Ausgangswertes stärker. Prozentual verhalten sich jedoch beide Versuchsgruppen nahezu gleichartig.

Bei β- Hydroxybutyrat konnten wir bei den Adipösen keinen erhöhten Nüchternmittelwert sichern, jedoch war der Anstieg nach einer entsprechend der Körperoberfläche applizierten Heparindosis sowohl absolut wie relativ höher als bei Normalen. Die Unterschiede sind gesichert. ($p < 0{,}01$ nach 30')

4.2.2. Unterschiedliches im Verhalten der Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels

Die geringe Erhöhung des Blutzuckerspiegels bei Fettsüchtigen liegt im Bereich der biologischen Streubreite.

Von Interesse ist es, ob sich Unteschiede bei den Glykolyseendprodukten Pyruvat und Lactat ergeben.

Für Pyruvat fanden sich für die Nüchternwerte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kollektiven. Eine Stunde nach endogenem Fettangebot beträgt aber der Abfall bei Adipösen 45,5 % gegenüber 35 % bei Normalpersonen, der Unterschied ist gesichert. ($p < 0{,}05$)

Gleichartig verhält sich Lactat, erst gegen Ende unseres Untersuchungsganges fällt es bei Adipösen signifikant stärker ab (50 % gegenüber 36 % bei Normalpersonen 60 Minuten nach der Heparininjektion).

In Tabelle 29/30 haben wir Mittelwerte und Signifikanzrechnung für die einzelnen Metaboliten aufgeführt.

Die höheren Nüchternwerte für Triglyceride, Fettsäuren, Glycerin, Acetacetat und β- Hydroxybutyrat, sowie die überschiessende Reaktion nach Heparinbelastung könnten als Hinweis für eine "diabetische" Stoffwechsellage bei Adipösen gewertet werden.

Es besteht möglicherweise eine pathogenetische Kopplung zwischen beiden Krankheiten.

Nach Crofford und Renold (9) ist Insulin der hauptsächliche Regulator für die Fettablagerung im Fettgewebe. Es steigert die Glucosepermeabilität der Zellmembran. Von der Glukoseaufnahme hängt einmal die Glykolyse zum anderen auch die Lipidsynthese in Fett- und Muskelzelle ab.

Nach Randle bewirkt ein erhöhter Spiegel an freien Fettsäu-

ren eine Verminderung der Insulinwirkung. Die Folge ist eine vermehrte Insulinausschüttung und eine Hypertrophie der B-Zellen des Pancreas. Durch die überschießende Reaktion kommt es zu Hypoglykämien, diese bewirken eine vermehrte Nahrungsaufnahme mit einem erneuten Anstieg der freien Fettsäuren. Mit diesem circulus vitiosus läßt sich erklären, daß die diabetische Stoffwechsellage der Adipösen später in einen manifesten Diabetes mellitus übergehen kann.

Der zunächst verzögerte und dann stärkere Abfall von Lactat und Pyruvat nach dem endogenen Fettangebot bei Adipösen spricht für eine stärkere Hemmung des Kohlenhydratstoffwechsels gegenüber Normalpersonen, die man nach Randle durch den weit höher liegenden Fettsäurespiegel im Blut erklären könnte.

Bei Normalpersonen endet 30' nach Heparininjektion der Abfall der beiden Glykolyseabbauprodukte, bei Adipösen ist erst nach 60 Minuten der größte Abfall zu verzeichnen, woraus zu ersehen ist, daß die Glykolysehemmung bei Adipösen offenbar Folge einer tiefergreifenden Stoffwechselumstellung ist.

4.3 Unterschiede im Verhalten zwischen Stoffwechselgesunden und Hyperlipämikern

Ein Vergleich mit den Hyperlipämiepatienten zeigt, daß das unterschiedliche Verhalten zwischen Adipösen und Normalpersonen nicht auf erhöhte Ausgangswerte der Fettstoffwechselmetaboliten zurückzuführen ist. Die Nüchternwerte der bestimmten Fettfraktionen bei den Hyperlipämiker liegen deutlich höher als die entsprechenden der adipösen Kontrollgruppe, trotzdem ist das prozentuale Ausmaß der An- bzw. Abnahme der Kohlenhydrat- und Fettstoffwechselmetaboliten mit den der Stoffwechselgesunden zu vergleichen.

Glyceridglycerin	N	10'	20'	30'	45'	60'
Mittelwert Normalp.	1,682	-0,53	-0,54	-0,55	-0,55	-0,58
Mittelwert Adipöse	2,276	-0,874	-0,939	-1,215	-1,261	-1,269
t	2,29	2,67	3,00	4,05	3,40	3,11
p	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Freie Fettsäuren	N	10'	20'	30'	45'	60'
Mittelwert Normalp.	637	+1409	+1296	+894	+649	+572
Mittelwert Adipöse	1168	+5010	+4457	+3502	+2946	+2857
t	3,21	9,01	4,85	4,97	4,33	2,96
p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Freies Glycerin	N	10'	20'	30'	45'	60'
Mittelwert Normalp.	0,143	+0,353	+0,303	+0,251	+0,219	+0,183
Mittelwert Adipöse	0,179	+0,696	+0,546	+0,455	+0,378	+0,254
t	1,12	3,25	2,13	1,91	1,43	0,67
p	0,5	<0,01	<0,05	<0,05	0,1	0,5

Esterfettsäuren	N	10'	20'	30'	45'	60'
Mittelwert Normalp.	365	-81	-93	-89	-72	-81
Mittelwert Adipöse	446	-161	-155	-181	-165	-165
t	2,01	2,69	1,73	2,34	2,69	2,12
p	<0,05	<0,05	0,1	<0,05	<0,01	<0,05

Tabelle 29: Vergleich der Werte für Glyceridglycerin (mMol/1), freie Fettsäuren (uÄgu/1), freies Glycerin (mMol/1) und Esterfettsäuren (mg%) zwischen Normalpersonen und Adipösen nach Heparinbelastung

Acetacetat	N	10'	20'	30'	45'	60'
Mittelwert Normalp.	23	+7	+14	+19	+18	+19
Mittelwert Adipöse	64	+21	+44	+54	+54	+47
t	3,24	1,59	2,54	2,63	2,66	3,03
p	$<0,01$	0,5	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,01$

β-Hydroxybutyrat	N	10'	20'	30'	45'	60'
Mittelwert Normalp.	107	+17	+44	+44	+47	+27
Mittelwert Adipöse	170	+62	+109	+134	+113	+73
t	1,45	3,30	2,77	3,87	2,65	2,40
p	0,5	$<0,05$	$<0,05$	$<0,01$	$<0,05$	$<0,05$

Pyruvat	N	10'	20'	30'	45'	60'
Mittelwert Normalp.	0,097	-0,021	-0,021	-0,035	-0,036	-0,034
Mittelwert Adipöse	0,119	-0,025	-0,032	-0,038	-0,050	-0,054
t	1,15	0,62	1,30	0,30	1,71	2,22
p	0,5	0,5	0,5	0,5	0,1	$<0,05$

Lactat	N	10'	20'	30'	45'	60'
Mittelwert Normalp.	1,088	-0,311	-0,362	-0,443	-0,386	-0,396
Mittelwert Adipöse	1,303	-0,414	-0,517	-0,562	-0,608	-0,656
t	1,34	1,28	1,88	1,37	2,55	2,88
p	0,5	0,5	0,1	0,1	$<0,05$	$<0,05$

Tabelle 30: Vergleich der Werte für Acetacetat und β-Hydroxybutyrat (in uMol/l) und für Pyruvat und Lactat (in mMol/l) zwischen Normalpersonen und Adipösen nach Heparinbelastung

V. Zusammenfassung

Es wurde das Verhalten von Substraten, Mobilisationsprodukten und Metaboliten des Fettstoffwechsels (Triglyceride, freie Fettsäuren, freies Glycerin, sowie die Ketonkörper Acetacetat und β- Hydroxybutyrat) und des Kohlenhydratstoffwechsel (Blutzucker, Pyruvat, Lactat) unter einer durch Heparin bewirkten intravasalen Triglyceridspaltung untersucht.

Bei Normalpersonen findet sich ein Abfall der Triglyceride, während freie Fettsäuren und freies Glycerin stärker und nicht ausschließlich durch intravasale Lipolyse erklärbar ansteigen. Die nach Heparin beobachtete Erhöhung der Ketonkörperkonzentration spricht für eine verstärkte Fettsäuremetabolisierung, der eine gehemmte Glykolyse zugeordnet werden muß. Sie manifestiert sich im Abfall von Lactat und Pyruvat.

Bei Adipösen sind die Ausgangswerte für Triglyceride, freie Fettsäuren und Acetacetat erhöht. Auch sind die Veränderungen nach Heparininjektion bei Triglyceriden, freien Fettsäuren, freiem Glycerin und den Ketonkörpern signifikant stärker als bei Stoffwechselgesunden ausgeprägt. Die Glykolyse wird ebenfalls deutlich gehemmt.

Die Befunde legen eine Verschiebung der Stoffwechsellage hinsichtlich der Kohlenhydrat- und Fettmobilisierung als Folge vorangegangene Reduktionskost oder als Zeichen für eine Regulationsstörung bei der Fettsucht nahe.

Auf Grund der Untersuchungen an Hyperlipämikern läßt sich das unterschiedliche Verhalten der Adipösen nicht auf erhöhte Ausgangswerte der Fettstoffwechselmetaboliten zurückführen, da diese analog den Stoffwechselgesunden reagieren. Die intravasale Lipolyse hält bei dem vermehrten Substratangebot länger an.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Albrink, M.J., J.R. Fitzgerald, E.B. Man:
   Reduction of alimentary lipemia by glucose
   Metabolism 7, 162 (1958)

2. Ashmore, J., J.H. Kinoshita, F.B. Nesbett:
   Studies of carbohydrate metabolism in rat liver
   J. Biol. Chem. 220, 619 (1956)

3. Biochemica "Boehringer" Mannheim:
   Testvorschrift

4. Braydon, I.H., R.I. Havel, R.S. Gordon:
   Effects of carbohydrat feeding on serum lipids
   and lipoproteids in the rat,
   Am. J. Physiol. 189, 63 (1957)

5. Braunsteiner, H., S. Sailer, F. Sandhofer:
   Lipide und Atherosklerose
   Med. Welt 14, 685 (1966)

6. Bücher, Th., unveröffentlicht, zitiert nach 3.

7. Bücher, Th., R. Czok, W. Lamprecht, E. Latzko
   in Bergmeyer, Verlag Chemie (1962), zitiert nach 3.

8. Butterfield, W.J.H.:
   Progress in the unterstanding and treatment
   of Diabetes mellitus
   Brit. med. J., 1705 (1961)

9. Crofford, O.B., A.E. Renold:
   Glucose upstake by Incubatet Rat epididymal
   adipose tissue,
   J. Biol. Chem. 240, 3237 (1965)

10. Daweke, H., H. van Landeghem, J. Bach, K. Zimmermann,
    A. Breitenbach: Bestimmung der insulinähnlichen
    Aktivität und der physiologischen Insulinreserve
    bei schwerer Adipositas
    Klin. Wschr. 185, 43 (1965)

11. Decker, K.: Der Ketonkörperstoffwechsel
    Dtsch. med. Wschr., 87, 2254 (1962)

12. Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen 6. Aufl.

13. Dole, V.P.: A relation between unesterified fatty
    acids in plasma and the melabolism of glucose

14. Eggstein, M.:
Fetttransport und Fettverwertung nach oraler und intravenöser Fettzufuhr
Sonderh. Medizin u. Ernährung, Lochham 1963 S.12

15. Eggstein, M.:
The blood lipids and the clearing factor,
IIIrd. Internat. Conf. of Biochem.
"Problems of lipids", Juli 1956

15a. Eggstein, M.:
Zur Analytik des Serumfettes,
Medizin u. Ernährung 2: 1-6 (1961)

15b. Eggstein, M.:
Die Neutralfettberechnung für Blutserum als Differenz aus Fettsäureesterwert und Lipoid-Fettsäuren, Klin.Wschr. 19, 1031 (1965)

16. Eggstein, M.:
Chemie, Physiol., Pathologie der Plasmaneutralfette, Habilitationsschrift, Marburg 1960

17. Eggstein, M., F. Kreutz:
Wechselbeziehungen zwischen Blutfetten und Glyucosemetaboliten,
Verhandl. der dt. Gesellschaft f. Innere Medizin 67, Kongreß 1961

17a. Eggstein, M., F.Kreutz:
Die encymatische Bestimmung der Neutralfette im Blutserum, Ergebn. Laboratoriumsmed. 2, 99 - 103, (1965)

18. Eggstein, M. W. Knodel, H. Krämer, P. Baetzner:
Substrat- und Metabolitverschiebungen im Blut nach Adrenalin und -Receptorenblockern,
Klin. Wschr. 943 (1967)

19. Frederickson, D.S., R.S. Gordon, W.W. Shreeve:
The metabolism of albumin bound C-14 labeled unesterfied fatty acids in normal human subjects
J.clin. Invest. 37, 1504 (1958)

20. Fritz, J.B., D. Davis, R. Holtrop, H. Dudee:
Factors influencin fatty acids oxydation in rat sceletal muscle.
Fed. Proc. 17, 50 (1958)

21. Garland, P.B., E.A. Newskolm, P.I. Randle:
Effects of fatty acids, ketone bodies, Diabetes and starvation on Pyruvate metabolism in rat heart and diaphragm muscle. Nature (London) 195, 381 (1962)

22. Gordon, R.S.:
Unesterified fatty acids in human blood
J.clin. Invest. 36, 810 (1957)

23 Hohorst, H.J.:
Encymatische Bestimmung der (+)-Milchsre. im menschlichen Serum und anderer biologischer Flüssigkeiten. Biochem. Zschr.328, 508 (1957)

24. Jahnke, K., F.A. Gries:
Verhalten und Metaboliten des Fettstoffwechsels im Serum adipöser und nichtadipöser Patienten unter Grundumsatzbedingungen
Klin. Wschr. 42, 1017 (1964)

25. Korn, E.D.:
Clearing factor, a heparin activated lipoprotein-lipase. J. Biol. Chem. 215, 1 (1955)

26. Lamprecht, W., B. Hess:
Bemerkungen zur Bestimmung der Brenztraubensäure im menschlichen Serum
Klin. Wschr. 33, 540 (1955)

27. Laurell, S.:
Turnover rate of anesterfied fatty acids in human plasma
Acta physiol. Scand. 41, 158 (1957)

28. Lynen, F., K. Decker:
Das Coencym und seine biol. Funktionen.
Ergeb. Physiol. 49, 327 (1957)

29. Raben, M.S., C.H. Hollenberg:
Effects of growth hormone on plasma fatty acids,
J. clin. Invest. 38, 484 (1959)

30. Randle, P.J., C.N. Hales, P.B. Garland, E.A. Newskolme:
The glucose - fatty acid - cycle, its role in insulin sensivity and the metabolic disturbances of Diabetes mellitus.
Lancet I, 785 (1963)

31. Rein, H. M. Schneider:
"Physiologie des Menschen"
13./14. Aufl., Springer 1960, S. 205

32. Renold, A.E.:
Das Medizinische Prisma 6 (1965)

33. Sailer, S., F. Sandhofer, H. Braunsteiner:
Bestimmung der post Heparin-Lipoproteidlipase, Klärfactor beim Menschen, durch Triglyceridspaltung. Klin. Wschr. 39, 585 (1961)

34. Schwarz, K., K. Kopetz, K.P. Eymer, P. Bottermann:
Zur Frage der Fettmobilisation durch Hormone, Verh. der Gesellsch. für Inn. Med. 69, 411 (1963)

35. Schwarz, K., P. Bottermann, G. Claussen, K. Kopetz, K.P. Eymer: Untersuchung über die Resorption und die biologische Halbwertszeit von Glycerin beim Menschen.
Klin. Wschr. 40, 1183 (1962)

36. Shreeve, W.W.:
Glucose from C-14acetat in nondiabetic human
J. clin. Invest. 37, 999 (1958)

37. Stetten, D., G.E. Boxer:
Studies in carbohydrate metabolism
J. Biol. Chem. 155, 231 (1943)

38. Steinberg:
II. Int. Symp. Mailand 1965,
Ref. in Med. u. Ernährung, Verlag J.F. Bergmann, München

39. Thorn, W.G. Pfleiderer, R.A. Frowein, G. Ross:
Stoffwechselvorgänge im Gehirn bei akuter Anoxie, akuter Ischämie und in der Erholung
Pflügers Arch. ges. Physiol. 261, 334 (1955)

40. Wertheimer, E.:
Fettspeicherung und Fettmobilisation
Münch. med. Wschr. 100, 1153 (1958)

41. Wieland, O.:
Wechselbeziehung zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und ihre Störungen
8. Koll. Der Gesellsch. für Physiol.Chemie
Moosbach 1957

42. Wieland, O., M. Snyter:
Glycerokinase-Isolierung und Eigenschaften des Encyms. Biochem. Zschr. 329, 320 (1957)

43. Williamson D.H., J. Mellanby, H.A. Krebs:
Encymatic determination of D (-) -hydroxybutyoacid and acetoacetic acid in blood.
Biochem. J. 82, 90 (1962)

Lebenslauf

Am 17. Mai 1940 wurde ich, Ellen Tanza, geb. Thorandt, in Leipzig als Tochter des Bankkaufmannes Willy Thorandt und seiner Ehefrau Margarete geb. Geißler geboren.

Von 1946 bis 1954 besuchte ich in Leipzig die Grund- und Oberschule und bestand im Sommer 1958 die Reifeprüfung.

Von 1958 bis 1960 arbeitete ich als Praktikantin im Physiol.-chem. Institut der Universität Leipzig unter Leitung von Prof. Dr. Dr. E. Strack.

Im Herbstsemester 1960 begann ich das Medizinstudium an der Universität Leipzig. Nach bestandener Naturwissenschaftlicher Vorprüfung im Sommer 1961 kam ich in die Bundesrepublik.

In Stuttgart legte ich im Herbst 1962 die Ergänzungsprüfung zum mitteldeutschen Reifezeugnis ab und setzte im Wintersemester 1962/63 mein Medizinstudium in Tübingen fort.

Im April 1964 bestand ich dort die Ärztliche Vorprüfung, im August des Jahres 1967 das Ärztliche Staatsexamen.

Im April 1965 begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Eggstein in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Direkter Prof. Dr. H.E. Bock, mit der Erarbeitung meiner Dissertation, die ich im Sommersemester 1966 abschloß.